Le Syndrome du X fragile : la place du diagnostic moléculaire et du dépistage dans une approche intégrée des services

[titre fournis par le catalogueur]

Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé

Québec
Agence d'évaluation
des technologies
et des modes
d'intervention en santé

Québec

Agence d'évaluation
des technologies
et des modes
d'intervention en santé

Rapport – Mars 2001
(AETMIS 01-1 RF)

LE SYNDROME DU X FRAGILE : LA PLACE DU DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE ET DU DÉPISTAGE DANS UNE APPROCHE INTÉGRÉE DES SERVICES

Préparé par :
Ingeborg Blancquaert
et Lorraine Caron

Rapport présenté au

**Ministre délégué à la Recherche, à la Science
et à la Technologie du Québec**

105-06847/

La présente évaluation est un rapport officiel produit et édité par l'*Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé* (AÉTMIS). Il est également disponible en format PDF sur le site Web de l'*Agence*.

Toute information sur ce rapport ou sur tout autre rapport produit par l'AÉTMIS peut être obtenue en communiquant avec la permanence de l'organisme :

Agence d'évaluation des technologies et
des modes d'intervention en santé (AÉTMIS)
2021, avenue Union, bureau 1040
Montréal (Québec) H3A 2S9

Téléphone : 514) 873-2563
Télécopieur : (514) 873-1369
Courrier électronique : aetmis@aetmis.gouv.qc.ca
Adresse Web : http://www.aetmis.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AÉTMIS). Le syndrome du X fragile : la place du diagnostic moléculaire et du dépistage dans une approche intégrée des services. Rapport préparé par Ingeborg Blancquaert et Lorraine Caron. (AÉTMIS 01-1 RF). Montréal : AÉTMIS, 2001, xxvii-191 p.

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec, 2001
Bibliothèque nationale du Canada, 2001
ISBN 2-550-37418-5

© Gouvernement du Québec, 2001

Toute reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.

Québec

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

LA MISSION

Soutenir le ministre de la Recherche, de la Science et de la Technologie ainsi que les instances décisionnelles du système de santé québécois, dont le ministère de la Santé et des Services sociaux, au moyen de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, notamment par l'évaluation de leur efficacité, de leur sécurité, de leurs coûts et du rapport entre des coûts et cette efficacité, de même que par l'évaluation de leurs implications éthiques, sociales et économiques.

Soutenir le ministre de la Recherche, de la Science et de la Technologie dans l'élaboration et la mise en œuvre de la politique scientifique.

LES MEMBRES DE L'AGENCE

Renaldo N. Battista, M.D.
Président-directeur général

Jeffrey Barkun
Médecin (chirurgie)

Marie-Dominique Beaulieu
Médecin (médecine familiale)

Suzanne Claveau
Médecin (microbiologie-infectiologie)

Roger Jacob
Ingénieur biomédical

Denise Leclerc
Pharmacienne

Louise Montreuil
Administratrice

Jean-Marie Moutquin
Médecin (gynécologie-obstétrique)

Réginald Nadeau
Médecin (cardiologie)

Guy Rocher
Sociologue

Lee Söderstrom
Économiste

DIRECTEUR SCIENTIFIQUE

Jean-Marie R. Lance

LE SYNDROME DU X FRAGILE : LA PLACE DU DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE ET DU DÉPISTAGE DANS UNE APPROCHE INTÉGRÉE DES SERVICES

En 1996, le *Conseil d'évaluation des technologies de la santé (CÉTS)* amorçait des travaux sur la problématique du transfert des connaissances de la recherche en médecine génétique vers de nouvelles applications cliniques. L'*Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé*, qui a succédé au *CÉTS*, appuyée par un comité pluridisciplinaire, s'intéresse ainsi aux technologies issues de la biologie moléculaire qui rend disponible un nombre accru de tests diagnostiques et prénataux pour plusieurs pathologies.

Le *CÉTS* avait retenu quatre pathologies prioritaires : les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker, la dystrophie myotonique de Steinert, la tyrosinémie et le syndrome du X fragile, en se basant sur des critères de gravité et fréquence de la maladie, de disponibilité et fiabilité des tests ainsi que de présence de mesures préventives. Le quatrième rapport de cette série traite du syndrome du X fragile, la cause la plus fréquente de retard mental après le syndrome de Down. La prévalence est d'au moins 1 sur 4000 hommes et de 1 sur 8000 femmes. La maladie est difficile à diagnostiquer de manière précoce sur le plan clinique.

L'évaluation résume l'état des connaissances concernant les analyses génotypiques des patients atteints de cette maladie et le dépistage des porteurs asymptomatiques d'une mutation dynamique sur le gène FMR1 (*Fragile X Mental Retardation 1*). Le rapport discute aussi de l'opportunité de développer ou maintenir un tel service dans le cadre du système de santé québécois ainsi que de la prise en charge par les services médicaux, sociaux et éducatifs et aborde les enjeux éthiques soulevés.

En conclusion, l'*Agence* estime que les conditions sont réunies pour qu'un ou deux services de laboratoire, répondant aux normes de qualité requises, soient disponibles pour effectuer les diagnostics du syndrome du X fragile. D'autres implications à l'égard du support et suivi cliniques à offrir aux familles concernées, des ressources médicales, sociales et éducatives nécessaires, de la recherche et de caractéristiques de l'organisation des services sont aussi précisées.

Par cette évaluation, l'*Agence* souhaite apporter le meilleur éclairage possible aux décideurs des multiples réseaux concernés par cette problématique et son impact sur les individus et les familles touchées.

Renaldo N. Battista
Président-directeur général

RÉSUMÉ

Introduction

En 1996, le *Conseil d'évaluation des technologies de la santé (CÉTS)* amorçait des travaux sur la problématique du transfert des connaissances de la recherche en médecine génétique vers de nouvelles applications cliniques. L'*Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé*, qui a succédé au *CÉTS* le 28 juin 2000, appuyée par un comité pluridisciplinaire, s'intéresse ainsi aux technologies issues de la biologie moléculaire qui rend disponible un nombre accru de tests diagnostiques et prénataux pour plusieurs pathologies.

Le *CÉTS* avait retenu quatre pathologies prioritaires : les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker, la dystrophie myotonique de Steinert, la tyrosinémie et le syndrome du X fragile, en se basant sur des critères de gravité et fréquence de la maladie, de disponibilité et fiabilité des tests ainsi que de présence de mesures préventives. Les trois premiers sujets ont déjà fait l'objet de rapports et la présente évaluation permet donc de finaliser cette série portant sur des maladies monogéniques.

De façon générale, le rapport apporte un éclairage sur l'état des connaissances concernant les analyses génotypiques des individus touchés par le syndrome et le dépistage des porteurs sains ainsi que sur l'opportunité de développer un tel service dans le cadre de notre système de santé. Spécifiquement, il décrit d'abord la maladie, sa prise en charge et ses aspects génétiques. Ensuite, il approfondit l'impact sur le conseil génétique, examine les indications diagnostiques et décrit les protocoles de diagnostic moléculaire. La performance des tests ainsi que les stratégies de diagnostic et surtout de dépistage des porteurs sains dans la famille et parmi les femmes enceintes ou en âge de procréer sont également discutées. Puis, après voir décrit le contexte québécois, l'évaluation porte une attention particulière aux nombreux enjeux sociaux et éthiques entourant l'identification du syndrome, aux interventions professionnelles ainsi qu'aux aspects de planification et d'organisation des services. Le rapport conclut en proposant des pistes spécifiques pour bien répondre aux besoins des individus atteints et des familles touchées par ce syndrome.

Présentation du syndrome

Le syndrome du X fragile est la cause la plus fréquente de retard mental après le syndrome de Down. Ce syndrome est identifié chez environ 2 % des garçons avec retard mental et dans plus du tiers des familles chez qui on retrouve une histoire de retard mental lié au chromosome X. La prévalence est d'au moins 1 sur 4000 hommes et de 1 sur 8000 femmes.

Cette maladie monogénique dominante liée au chromosome X présente un mode de transmission particulier, touchant les deux sexes, mais avec une pénétrance et une expressivité variables. En effet, la majorité des garçons présentent un retard mental modéré à sévère, alors que seulement 55 % des filles atteintes auront un retard mental, généralement léger à modéré. Les troubles cognitifs peuvent se manifester par un retard de l'acquisition du langage et un retard de développement bien avant qu'un retard mental ne soit évoqué. Les signes

physiques les plus typiques (dysmorphie faciale, macro-orchidie) apparaissent généralement à l'adolescence, alors que les troubles comportementaux, tels que l'hyperactivité et les troubles de l'attention, se manifestent surtout au cours de l'enfance et de l'adolescence. Le tableau clinique est donc extrêmement variable et aucun signe n'est pathognomonique. Le syndrome du X fragile est par conséquent difficile à diagnostiquer de manière précoce sur le plan clinique, surtout en l'absence d'histoire familiale connue.

Si la majorité des besoins découlent généralement de la déficience intellectuelle, les problèmes d'acquisition du langage, les difficultés d'apprentissage, les problèmes de comportement et de socialisation entraînent des besoins additionnels qui doivent être pris en considération dans l'offre de services. La prise en charge des individus atteints nécessite un suivi médical régulier, une intervention précoce par des professionnels en rééducation fonctionnelle (orthophonistes, ergothérapeutes, etc.), des services complémentaires tout au long de la scolarité et des services d'adaptation et d'intégration sociale. Une approche multidisciplinaire concertée autour d'une évaluation des besoins et d'une planification individualisée des services est souhaitée pour optimiser le potentiel de développement de ces enfants et favoriser leur autonomie et leur insertion sociale. La famille requiert également information et soutien et devrait bénéficier d'un conseil génétique dès que le diagnostic est établi.

La contribution de la génétique

Le syndrome du X fragile est lié dans 98 % des cas environ à une mutation dite « dynamique » au niveau du gène FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1). Celle-ci est caractérisée par une expansion de taille variable d'une séquence d'ADN située dans le premier exon du gène, composée d'un nombre variable de répétitions trinucléotidiques CGG. Les allèles du gène FMR1 sont classés selon le nombre des répétitions et le statut de méthylation du gène : l'allèle normal contient entre 6 et 54 triplets et n'est pas méthylé ; la prémutation peut présenter entre 55 et 200 triplets, mais n'est pas méthylée ; la mutation complète comprend au-dessus de 200 triplets et est méthylée. Les prémutations et les mutations complètes sont instables, subissant généralement une augmentation du nombre de triplets lors des transmissions mère-enfant.

La méthylation du gène qui caractérise les mutations complètes semble être l'élément déterminant l'expression phénotypique puisqu'elle empêche la production de la protéine FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein). Les individus qui manifestent les signes cliniques du syndrome portent donc généralement une mutation complète (ou parfois des mosaïques, alléliques ou de méthylation, avec une production réduite de FMRP), tandis que ceux qui présentent une prémutation sont dits porteurs asymptomatiques et sont à risque de transmettre le syndrome à leur descendance. La distinction entre prémutations et mutations complètes et la nature dynamique des mutations ont permis de comprendre l'existence d'hommes et de femmes obligatoirement porteurs mais asymptomatiques, l'apparition de la maladie dans des familles sans histoire familiale de retard mental, et la pénétrance accrue dans les générations subséquentes (le phénomène d'anticipation).

L'analyse moléculaire du gène FMR1, offerte à titre de services cliniques depuis 1992, constitue un gain substantiel par rapport aux analyses cytogénétiques antérieures, sujettes à des erreurs de classification et peu fiables chez les femmes. Le test moléculaire établit clairement le diagnostic

chez les individus symptomatiques, identifie les individus à risque de transmettre le syndrome et, en précisant le type de mutation, permet une estimation plus adéquate des risques de transmission du syndrome.

Les développements de la génétique moléculaire représentent ainsi une contribution importante au conseil génétique, car ils permettent de mieux préciser le statut génotypique des apparentés d'un sujet atteint, rassurant les uns et permettant aux autres de prendre leurs décisions reproductives sur la base de risques plus précis de transmission du syndrome. Néanmoins, certaines limites dans les connaissances actuelles sur les corrélations entre le génotype et le phénotype et sur la stabilité méiotique des allèles ont un retentissement sur le conseil génétique et les choix reproductifs. La principale difficulté concerne la décision à laquelle sont confrontés les couples lorsque le diagnostic prénatal révèle une mutation complète chez un fœtus féminin, puisqu'il est alors impossible de se prononcer avec certitude sur la présence et le degré de l'atteinte intellectuelle. L'ensemble de ces incertitudes, et les difficultés qui en découlent, doivent être clairement expliquées aux couples lors du conseil génétique pour permettre à ces derniers de s'appuyer sur une information probante, complète et à jour au moment de prendre leurs décisions.

Le retard de développement et le retard mental d'étiologie inconnue constituent des indications diagnostiques formelles pour le recours au test pour le X fragile, mais justifient aussi un bilan plus global avec un caryotype, un bilan génétique et neurologique, ainsi qu'une évaluation des habiletés cognitives et adaptatives. L'élargissement des indications aux cas de retard du langage, de troubles de l'attention, aux tendances autistiques ou aux difficultés d'apprentissage sans retard mental permettrait d'établir le diagnostic plus tôt (pour que les familles accèdent plus rapidement aux services requis) et d'identifier une plus large proportion des sujets atteints (pour faire bénéficier davantage de familles du conseil génétique). Cependant, relativement peu d'études appuient de façon convaincante le recours systématique aux tests pour des enfants présentant ces signes cliniques isolément, c'est-à-dire en l'absence de retard mental. Si la pertinence de recourir au test diagnostique pour ces indications peut être examinée au cas par cas dans le cadre de la pratique clinique, le recours à des stratégies proactives de diagnostic et de dépistage des porteurs sur la base d'indications élargies devrait, par contre, s'appuyer sur davantage de recherche et une évaluation plus poussée. Enfin, il semble maintenant justifié de rechercher une prémutation chez les femmes présentant une ménopause prématurée.

L'analyse génotypique pour le syndrome du X fragile repose sur l'utilisation de deux techniques, Southern blot et PCR, utilisées de façon séquentielle. La méthode de référence pour les analyses à des fins diagnostiques comprend donc en premier lieu la méthode de Southern avec double digestion enzymatique, méthode adaptée pour l'identification des expansions importantes et la détermination du statut de méthylation du gène, suivie, si nécessaire, de la méthode de PCR pour déterminer avec précision la taille des allèles normaux et prémutés. Ce protocole permet d'établir le diagnostic génotypique pour la majorité des familles concernées, puisque les mutations ponctuelles et les délétions représenteraient tout au plus 2 % des mutations associées au syndrome. Plusieurs chercheurs préconisent des protocoles se basant initialement sur la méthode de la PCR avec confirmation sélective par Southern blot. Une telle approche

aurait l'avantage d'être plus rapide et moins chère, d'être réalisable à partir de prélèvements autres que sanguins (frottis buccaux, par exemple), et d'être plus adaptée à un dépistage à grande échelle. Cependant, aucune de ces méthodes n'a été comparée de façon rigoureuse et systématique à la méthode considérée comme la méthode de référence. Enfin, les analyses immunocytochimiques de l'expression de la protéine FMRP relèvent encore du domaine de la recherche.

L'instauration de contrôles de qualité serait souhaitable étant donné les fluctuations de performance possibles en fonction des conditions expérimentales. De plus, l'expertise requise pour l'interprétation des résultats souligne l'importance d'une étroite collaboration entre les laboratoires de recherche et de services. Enfin, pour le diagnostic prénatal, il est recommandé de recourir d'emblée aux deux méthodes, Southern et PCR. Par ailleurs, il est souhaitable d'avertir les couples que le diagnostic prénatal, particulièrement sur biopsie chorionique, peut, à l'occasion, s'avérer non concluant.

Contexte québécois

Aucun projet de recherche ou programme visant l'identification des sujets symptomatiques n'ayant été mis sur pied au Québec, le dénombrement précis des personnes atteintes du syndrome du X fragile est difficile d'autant plus qu'il existe ni registre, ni association, ni centre spécialisé pouvant fournir ces données. D'après un calcul théorique basé sur les estimés les plus récents de la prévalence, le Québec devait compter, en 2000, 250 enfants atteints de moins de 15 ans pour un total de 1377 personnes atteintes. En comparant ce résultat avec le nombre approximatif de sujets chez qui un diagnostic a été établi, il ressort que le syndrome demeure sous-diagnostiqué, au Québec comme ailleurs. À l'inverse, une étude importante a révélé que la prévalence de la prémutation est de 1 sur 259 femmes au Québec.

Deux laboratoires offrent des tests moléculaires pour le gène FMR1. Le laboratoire du département de biochimie du CHUQ (pavillon Saint-François d'Assise) offre le test depuis fin 1991 et le laboratoire de biologie moléculaire de l'hôpital Sainte-Justine a développé un test en 1997. La méthode de référence est en vigueur au laboratoire du département de biochimie du CHUQ (pavillon Saint-François d'Assise), alors qu'au laboratoire de biologie moléculaire de Sainte-Justine, une méthode alternative avec PCR en première intention, dont la validation analytique n'a pas encore été documentée dans la littérature, a été utilisée initialement. Toutefois, à la lumière des résultats préliminaires d'un projet de validation récent, effectué conjointement avec le laboratoire du CHUQ, les responsables du laboratoire de l'hôpital Sainte-Justine prévoient modifier leur protocole diagnostique.

Le nombre de demandes d'analyse augmente progressivement, atteignant 700 à 800 tests annuellement depuis quelques années. Il semble qu'un nombre croissant de demandes sont effectuées pour un retard de développement et des troubles d'apprentissage et que les diagnostics tendent à être posés plus précocement. Compte tenu de cette tendance à recourir à des indications plus larges, du sous-diagnostic du syndrome et du dénombrement incomplet des familles, il est vraisemblable que la demande se maintienne ou continue à croître au cours des prochaines années. Les budgets alloués à la facturation interhospitalière pour les tests en génétique sont un des facteurs pouvant restreindre la demande de tests et compromettre l'accessibilité équitable aux tests. Enfin, si les

laboratoires cités sont actuellement en mesure de répondre à la demande, il faudrait réévaluer leurs capacités advenant une augmentation substantielle de la demande, laquelle pourrait survenir par le biais d'une modification des pratiques ou par la mise sur pied de projets pilotes visant à évaluer de nouvelles stratégies de diagnostic et de dépistage.

Si, actuellement, il peut être justifié de supporter deux laboratoires au Québec pour effectuer ces analyses compte tenu de la demande croissante de tests et des recommandations en matière de prescription formulées par les associations professionnelles, il n'est toutefois pas souhaitable de multiplier davantage le nombre de laboratoires offrant le test, étant donné l'expertise requise pour sa réalisation et son interprétation et l'importance d'une collaboration étroite entre les laboratoires de recherche et de services. De plus, il serait souhaitable que les protocoles diagnostiques soient harmonisés et que soit instauré un système de contrôle de qualité pour l'ensemble des tests moléculaires.

L'examen du contexte québécois démontre qu'il n'y a pas, actuellement, de prise en charge médico-sociale ou éducative spécifique des personnes et des familles touchées par le syndrome. Depuis le mouvement de désinstitutionalisation et d'intégration scolaire et sociale des personnes ayant une déficience intellectuelle, cette prise en charge est assurée à la fois ou en alternance par le milieu médical, les CLSC, les milieux scolaires, les centres de réadaptation, en association avec le milieu familial. L'implication de tous ces secteurs, avec leurs mandats respectifs, ainsi que la nature progressive et la multiplicité des facettes du syndrome du X fragile, font qu'il existe 1) de multiples portes d'entrée et filières menant au diagnostic ; 2) des approches peu standardisées quant au bilan diagnostique ; 3) différentes modalités de prise en charge aux plans de la rééducation et de l'adaptation sociale ; et 4) plusieurs types de cheminements scolaires.

Cette diversité des cheminements individuels ne pose pas, en soi, de problèmes en autant que l'accessibilité aux services, la continuité de ceux-ci et leur complémentarité soient assurées. Ces conditions ne peuvent être pleinement réalisées que si les services requis sont disponibles et que leur coordination est efficace. Malgré les efforts réalisés, dans le réseau de la santé et des services sociaux, pour améliorer la coordination sur le plan organisationnel et malgré les possibilités qu'offre la formulation de plans de services individualisés pour favoriser la continuité et la complémentarité des services à l'échelle individuelle, force est de constater que les obstacles à la coordination contribuent à freiner l'accessibilité aux services et que la dispersion des ressources mine leur utilisation optimale. De plus, la disponibilité de certains services est entravée par les coupures budgétaires des dernières années et la pénurie de certaines ressources humaines dans les réseaux de la santé et des services sociaux et de l'éducation. Enfin, l'ensemble de ces problèmes est accentué par un manque de communication et de collaboration entre les secteurs médicaux, sociaux et scolaires.

Ces problèmes d'accessibilité, de continuité et de complémentarité des services soumettent les individus atteints et leurs familles à un fardeau additionnel. En effet, les parents, qui ont déjà à assumer au quotidien la prise en charge d'enfants aux besoins particuliers, sont fréquemment amenés à entreprendre des démarches administratives exigeantes et à renégocier l'obtention de services avec les divers milieux ayant des responsabilités à cet égard. Quant aux enfants atteints, le manque de services en temps

opportun, ainsi que les problèmes de continuité qui perturbent la stabilité de leur environnement, pourraient avoir des conséquences néfastes sur leur développement.

Compte tenu des lacunes actuelles dans l'offre de services et de la responsabilité qui incombe aux promoteurs d'une stratégie de diagnostic et de dépistage, la question de l'utilité du diagnostic précoce (pour les stratégies visant l'identification des sujets atteints) se pose relativement à une amélioration, par rapport à la situation actuelle, de l'accessibilité, de la continuité et de la complémentarité des services offerts aux familles concernées. À cet égard, il ressort que des bénéfices pourraient être obtenus en autant qu'un effort substantiel d'information vienne préparer les intervenants à intégrer le diagnostic comme outil de planification et de coordination des services.

S'il n'y a pas de bénéfices directs reconnus en matière de thérapeutique pour le sujet atteint, un diagnostic précoce procurerait un bénéfice incontestable en terme de définition des besoins du sujet atteint et de sa famille. La confirmation diagnostique chez un individu symptomatique pourrait ainsi contribuer à mieux planifier les soins et les services requis. Même si cette contribution demeure difficile à apprécier, il s'avère primordial de concevoir l'offre du test en association avec une meilleure coordination des efforts pour améliorer l'orientation des individus atteints et leurs familles vers les services disponibles, d'améliorer l'accès en temps opportun aux services requis et d'adapter les services disponibles aux besoins spécifiques des individus et de leur famille.

Stratégies de diagnostic et de dépistage

Selon que l'on procède au diagnostic et dépistage des sujets atteints (pratique clinique actuelle du diagnostic, diagnostic prénatal, diagnostic et dépistage proactif auprès de populations à risque élevé, dépistage néonatal), d'une part, ou au dépistage des individus porteurs à risque de transmettre le syndrome (dépistage familial en cascade, dépistage chez les femmes avec histoire familiale de retard mental ou d'autres signes d'appel, dépistage chez les femmes enceintes sans antécédents familiaux particuliers, dépistage préconceptionnel chez les femmes en âge de procréer), d'autre part, les objectifs ne sont pas identiques. En ce qui concerne le diagnostic et dépistage des sujets atteints, l'impact habituellement escompté par l'établissement d'un diagnostic précis est une prise en charge appropriée du sujet atteint tant du point de vue médical, que psychosocial et éducatif. Le dépistage des individus porteurs, quant à lui, est effectué dans le but d'identifier les sujets à risque de transmettre le syndrome à leur descendance et, grâce au conseil génétique, de leur permettre de faire des choix reproductifs éclairés. Habituellement, le diagnostic des sujets atteints est suivi du dépistage familial en cascade.

L'évaluation des stratégies de dépistage repose sur une appréciation de l'utilité, de la faisabilité et de l'acceptabilité des diverses stratégies envisageables. Pour ce faire, l'expérience accumulée au plan international doit être confrontée au contexte régional, qui conditionne en partie leur faisabilité et leur acceptabilité, ainsi que leur utilité. À cet égard, il faut trop souvent s'appuyer sur des données incomplètes quant à l'utilité et l'acceptabilité des stratégies pour lesquelles l'expérience internationale est limitée.

Plusieurs arguments peuvent être avancés pour invoquer la pertinence d'un dépistage auprès de populations à risque faible : le syndrome demeure

sous-diagnostiqué ; environ un tiers des cas du syndrome sont issus de familles sans antécédents familiaux de retard mental ; la prévalence des prémutations est élevée ; et la proportion de porteurs pouvant être rejoints par un dépistage de sujets à haut risque suivi d'un dépistage familial en cascade serait nettement inférieure aux résultats escomptés pour un dépistage plus systématique de population à risque faible. Cependant, le dépistage néonatal ne peut être recommandé présentement en raison des problèmes liés à l'identification des porteurs de prémutations et de l'absence de bénéfices associés à la prise en charge précoce. Le dépistage à l'étape préconceptionnelle et le dépistage systématique auprès des femmes enceintes sans histoire familiale particulière se heurtent également aux limites de nos capacités sur le plan pronostique. Ces lacunes concernent essentiellement le risque d'expansion d'une prémutation maternelle en une mutation complète chez ses enfants en l'absence d'histoire familiale et la prédiction de l'atteinte cognitive chez les fœtus féminins porteurs d'une mutation complète, deux éléments essentiels pour préciser le risque de transmission du syndrome à la descendance. Comme on reconnaît au dépistage des femmes à risque faible une utilité potentielle malgré le peu d'expérience accumulée à l'échelle internationale, il est à espérer que les projets pilotes en cours dans divers pays examinent adéquatement les bénéfices, les risques et les principaux enjeux sous-tendant l'acceptabilité de ces approches.

Pour les stratégies de dépistage proactif de population à risque élevé, on dispose d'une vaste expérience internationale, suggérant que les programmes existants sont généralement bien acceptés et qu'ils répondent à un besoin des familles s'ils sont suivis d'un dépistage familial en cascade. Cependant, cette approche comporte des limites maintenant bien identifiées : ces programmes finissent par atteindre un seuil de rendement décroissant pour l'identification des sujets atteints ; l'évaluation des familles est souvent incomplète ; les porteurs sans antécédents familiaux ne peuvent bénéficier du service. De plus, la majorité des études ont porté sur des indications limitées, retard mental surtout, et ne correspondent donc pas à un objectif additionnel, de mise aujourd'hui, qui est d'identifier le plus précocement possible les sujets atteints. L'atteinte de cet objectif requiert l'élargissement des indications diagnostiques et l'utilisation concomitante d'autres critères de sélection, deux facettes du dépistage sur lesquelles il n'y a précisément pas de consensus dans la littérature. Par ailleurs, la faisabilité de cette stratégie est clairement fonction de l'organisation régionale des services, et particulièrement de la centralisation des services éducatifs et des services spécialisés offerts à la clientèle visée. Or, il semble qu'au Québec, étant donné l'ampleur du mouvement vers l'insertion sociale et l'intégration scolaire, la prise en charge des enfants avec retard de développement, déficience intellectuelle ou difficultés d'apprentissage soit très variable et très dispersée, aussi bien dans le milieu médical que social et scolaire. Enfin, l'acceptabilité sociale d'une approche proactive sélective au Québec n'est pas chose acquise, étant donné le peu d'information sur le syndrome dont disposent la population et de nombreux professionnels.

Par conséquent, aucune stratégie de dépistage proactif de population à risque élevé ou de dépistage de population à risque faible ne peut être recommandée pour l'instant, puisque ces stratégies soulèvent de nombreux enjeux éthiques devant être débattus et que plusieurs problèmes scientifiques doivent au préalable être résolus. Il faudrait, de plus, disposer de tests validés

adaptés à un dépistage à grande échelle. L'évolution des méthodes et des connaissances dans ce domaine est extrêmement rapide de sorte qu'à l'avenir, le bilan de la situation devra être révisé à la lumière des nouveaux développements.

Dans l'immédiat, il faut donc davantage miser sur une amélioration de la pratique actuelle du diagnostic des sujets atteints (pratique clinique répondant à la demande des familles de personnes symptomatiques) et du dépistage des personnes à risque de transmettre le syndrome à leur descendance (dépistage familial en cascade et diagnostic prénatal en cas d'histoire familiale du syndrome ; dépistage des femmes enceintes avec histoire familiale de retard mental lorsque le diagnostic ne peut être établi au préalable chez un apparenté symptomatique). À cet égard, les lacunes révélées par l'examen du contexte québécois se situent à plusieurs niveaux. La variabilité et l'apparition insidieuse des symptômes ainsi que la méconnaissance relative de cette entité clinique en première ligne, la multiplicité des portes d'entrée dans le système, le manque de collaboration entre le milieu de la santé et le système scolaire et préscolaire et l'absence de bilan standardisé pour le retard de développement et le retard mental conduisent à des filières de recrutement très variables et à une présélection non planifiée et font en sorte que le syndrome du X fragile reste sous-diagnostiqué. De plus, le cheminement « prédiagnostique » est décrit comme laborieux et pénible par les parents et le support psychosocial lors de la communication du diagnostic, l'accessibilité en temps opportun au conseil génétique et la référence vers les services de support et d'adaptation requis s'avèrent fort variables. Enfin, l'organisation des services n'a pas seulement un impact sur les filières de recrutement menant au diagnostic, mais aussi sur la prise en charge des individus atteints et leur famille.

Une amélioration de la pratique actuelle pourrait par conséquent être envisagée à plusieurs niveaux : celui de la pratique professionnelle et celui de l'organisation des services, assortis à une diffusion plus large de l'information. Du point de vue des pratiques professionnelles, l'élaboration et la diffusion d'un bilan standardisé pour le retard de développement et le retard mental aurait l'avantage de favoriser une mise au point diagnostique dont bénéficieraient tous les enfants concernés. Du point de vue organisationnel, le problème de la coordination intersectorielle est le plus flagrant et tout effort d'amélioration devrait viser essentiellement à promouvoir l'intégration des services de diagnostic et de suivi médical, du bilan cognitif et fonctionnel et de l'offre de services de rééducation et d'adaptation. Un tel objectif pourrait, par exemple, être atteint soit par la mise sur pied d'un réseau d'orientation, soit par le développement de centres véritablement multidisciplinaires dédiés à la déficience intellectuelle mais aussi aux signes précurseurs comme le retard de développement ou le retard de l'acquisition du langage. Toute démarche en ce sens requerra une responsabilisation des intervenants et organismes impliqués, ainsi qu'un effort substantiel de concertation.

Aspects éthiques et sociaux

Les implications éthiques et sociales sont liées à la fois au diagnostic et au dépistage du syndrome du X fragile dans les familles touchées, aux conditions dans lesquelles les tests sont prescrits et à l'organisation des services qui s'y rapportent.

Résumé

L'identification du syndrome du X fragile comporte des enjeux éthiques liés au processus du bilan diagnostique, à l'annonce de celui-ci et au suivi qui est proposé par la suite. Les impacts du diagnostic du syndrome varient en fonction des milieux et des circonstances dans lesquels le test est prescrit et selon les individus concernés. Les impacts de l'identification du syndrome, la dissémination des informations au sein des familles, le recours au diagnostic prénatal et les attitudes face à l'avortement d'un fœtus atteint ainsi que les attitudes face au dépistage et à la communication d'un statut de porteur chez les enfants sont autant d'aspects abordés. Les problèmes de stigmatisation et de discrimination, plus souvent évoqués dans le cadre de l'utilisation du diagnostic génétique à des fins non médicales, risquent de se poser de manière plus aiguë dans le cadre de programmes de dépistage, comme ceux réalisés ailleurs dans des écoles pour le syndrome du X fragile. Les sources de stigmatisation sont multiples, celles-ci pouvant provenir des milieux scolaires, de la communauté ou des responsables du dépistage.

La qualité des services de diagnostic et de dépistage du syndrome du X fragile dépend de l'efficacité du test offert, de la qualité des services de laboratoire, ainsi que de l'offre de services cliniques qui reposent sur des effectifs suffisants et compétents. Tout test génétique devrait être effectué dans le cadre d'un acte médical avec les standards de pratique et les protections que cet encadrement apporte. Pour être intégrée judicieusement dans la pratique médicale, l'offre du test doit être accompagnée d'un conseil génétique adapté aux particularités du syndrome pour qu'une information complète et adéquate soit transmise et pour fournir le soutien psychosocial indispensable à la communication de ces informations. Le respect de l'autonomie, de la vie privée et du maintien de la confidentialité, principes éthiques qui sous-tendent les normes de la pratique médicale, reçoivent une interprétation spécifique au contexte de la génétique. Ces normes de pratique dont s'est dotée la génétique médicale devraient prévaloir quand d'autres spécialités médicales sont impliquées dans l'utilisation des tests et la communication de l'information génétique, comme s'est souvent le cas pour le syndrome du X fragile. Par ailleurs, la possibilité de commercialiser les tests soulève plusieurs questions en ce qui a trait à l'évaluation de la valeur des tests et à l'interprétation de ceux-ci, au contrôle de qualité et à l'offre concomitante d'un suivi médical et d'un conseil génétique approprié.

La mise en place d'un service de diagnostic et de dépistage relève aussi des pouvoirs publics. Du point de vue des soins de santé, la responsabilité des pouvoirs publics couvre l'offre de services jugés nécessaires, l'allocation des ressources entre différents services, l'organisation des services cliniques et de laboratoires ainsi qu'une assurance de qualité. En ce qui a trait au syndrome du X fragile, la multiplicité des organismes et des intervenants impliqués dans l'offre de services, les manques de collaboration entre les milieux de la santé et de l'éducation, le manque de disponibilité pour assurer une coordination efficace des services et les nombreuses coupures dans les services spécialisés obligent les parents à déployer temps et ressources pour avoir accès aux services. En bref, le contexte actuel du partage des responsabilités pour l'organisation des services a des conséquences importantes, d'une part sur les filières de recrutement menant à la demande du test diagnostique et, d'autre part, sur le plan de l'accessibilité aux services pour les personnes touchées part le syndrome et leurs familles.

Résumé

Les dimensions socio-éthiques entourant l'identification du syndrome du X fragile soulignent la nécessité de bien encadrer les services de diagnostic et de dépistage pour en assurer les bienfaits potentiels et pour minimiser les préjudices qui peuvent accompagner l'implantation de ces services. Les professionnels de la génétique, qui ont contribué de manière significative à l'émergence des normes actuelles en génétique médicale, ainsi que les professionnels de la santé et des services sociaux impliqués dans le bilan diagnostique et l'offre de services de rééducation fonctionnelle et d'adaptation sociale, qui sont en contact direct avec les familles, ont une responsabilité à cet égard. À un second niveau, le législateur et les pouvoirs publics se doivent de mettre en place les conditions nécessaires pour garantir la qualité et l'accessibilité des services offerts, tout en protégeant les individus contre les préjudices. Il va sans dire que ces services doivent être dispensés selon les principes éthiques fondamentaux du respect de la dignité, de l'autonomie et de la vie privée des personnes, et en accord avec les valeurs du système de santé, dont l'équité.

Conclusion

En conséquence, l'Agence estime :

1. que les ressources médicales, sociales et éducatives requises doivent être disponibles pour répondre en temps opportun et de manière appropriée aux besoins des familles touchées par le syndrome du X fragile ;

2. que les partenaires du réseau de la santé et des services sociaux et du réseau de l'éducation doivent examiner les avenues possibles afin d'améliorer l'identification précoce et le bilan diagnostique des enfants présentant des signes d'appel compatibles avec le syndrome du X fragile, en accordant une attention particulière aux services disponibles pour les enfants avec un retard de développement ;

3. qu'un ou deux services de laboratoire doivent être disponibles pour effectuer, pour l'ensemble du Québec, les tests moléculaires pour le syndrome du X fragile dans les contextes suivants :

   - le diagnostic moléculaire du syndrome du X fragile chez un individu symptomatique qui présente soit une indication reconnue par les lignes directrices des associations médicales, soit des signes compatibles ou associés au syndrome, selon le jugement du médecin prescripteur ;
   - le dépistage familial en cascade des apparentés d'un sujet atteint ;
   - la confirmation d'un statut de porteur chez une femme enceinte qui présente des antécédents familiaux de signes d'appel associés au syndrome ;
   - le diagnostic prénatal, si la mère est porteuse d'une prémutation ou d'une mutation complète.

4. que tout service de laboratoire doit être soumis à des contrôles de qualité ;

5. que les partenaires du réseau de la santé et des services sociaux, du réseau de l'éducation et du milieu du travail doivent renforcer la collaboration intersectorielle au niveau régional en vue d'améliorer la coordination et la continuité des services offerts aux individus atteints et à leurs familles ;

6. que les questions d'accessibilité, de continuité et de complémentarité des

services pour le syndrome du X fragile traduisent en partie une problématique organisationnelle qui affecte aussi les enfants présentant des retards de développement d'autres étiologies et leurs familles, de sorte que les efforts à déployer devraient s'inscrire dans une démarche cohérente au bénéfice de l'ensemble de ces familles ;

7. que les pouvoirs publics se doivent de privilégier un type d'organisation des services qui favorise le respect des personnes, assure la même accessibilité aux services dans toutes les régions et prévienne la discrimination, particulièrement dans le domaine des assurances ;

8. que les recherches doivent être poursuivies, ici comme ailleurs, en vue de mieux documenter les aspects suivants :
   - l'épidémiologie du syndrome dans la population générale ;
   - le risque de transmission héréditaire du syndrome ;
   - la prédiction du phénotype ;
   - le développement de tests génétiques mieux adaptés à une utilisation à grand débit ;
   - l'impact psychosocial du diagnostic, du dépistage et du conseil génétique ;

9. qu'il est essentiel d'évaluer, par le biais de projets pilotes, toute stratégie de diagnostic et de dépistage de population à risque élevé ou à risque faible dont l'implantation serait envisagée, en tenant compte des critères suivants :
   - de la faisabilité sur les plans technique, organisationnel et économique ;
   - de l'efficacité selon le nombre d'individus ou de couples ayant bénéficié du conseil génétique et d'un suivi répondant à leurs besoins ;
   - de l'utilité en fonction des services déjà accessibles ;
   - et de l'acceptabilité des points de vue éthique et social.

REMERCIEMENTS

Ce rapport a été préparé à la demande de l'*Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé* par **Mesdames Ingeborg Blacquaert,** Ph. D. en épidémiologie, et **Lorraine Caron**, Ph. D. en sciences biomédicales (bioéthique), chercheures à l'*Agence*.

L'*Agence* remercie également les membres du comité aviseur en génétique, présidé par **Renaldo N. Battista** (président-directeur général de l'*Agence*), pour avoir pris le temps de discuter des orientations du manuscrit, de lire attentivement et de commenter le présent travail :

• **Guy Bourgeault**	Faculté des sciences de l'éducation, Université de Montréal, Montréal (Québec)
• **William Foulkes**	Département de génétique médicale, Centre universitaire de santé McGill – Hôpital général de Montréal, Montréal (Québec)
• **Rachel Laframboise**	Médecine génétique, Centre hospitalier universitaire de Québec (pavillon CHUL), Québec (Québec)
• **Grant Mitchell**	Département de génétique, Hôpital Sainte-Justine, Montréal (Québec)
• **Suzanne Philips-Nootens**	Faculté de droit, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec)
• **Marie-France Raynault**	Direction développement et information, Institut national de santé publique, Montréal (Québec)
• **David Rosenblatt**	Division de la médecine génétique, Centre universitaire de Santé McGill – Hôpital Royal Victoria, Montréal (Québec)
• **François Rousseau**	Unité de génétique humaine et moléculaire, Centre hospitalier universitaire de Québec (Pavillon Saint-François d'Assise), Québec (Québec)

La réalisation de ce rapport a également bénéficié de l'apport de nombreuses personnes, que l'*Agence* désire remercier spécifiquement :

- **D^r^ François Rousseau** (CHUQ - Pavillon Saint-François d'Assise, Québec) et **D^r^ Luc Oligny** (Hôpital Sainte-Justine, Montréal), qui ont accepté de rencontrer les chercheurs et de leur communiquer des informations et des données sur les techniques et les activités des laboratoires effectuant des tests pour le syndrome du X fragile.
- **D^r^ Bernard Lemieux** (Clinique neuromusculaire de l'Estrie, Sherbrooke), **Mme Ginette Plourde** (infirmière, de cette même unité) et **Mme Yolande Lefebvre** (infirmière, Service de génétique médicale, Hôpital Ste Justine), qui ont accepté de rencontrer les chercheurs et de leur

communiquer des renseignements sur les aspects cliniques du syndrome et son impact sur les familles.

- **Madame Carole Lambert** (Centre de réadaptation de l'Estrie) et **Madame Mireille Tremblay** (directrice générale de la Fédération québécoise des centres de réadaptation des personnes présentant une déficience intellectuelle), qui ont accepté de rencontrer les chercheurs et de préciser le rôle des divers organismes impliqués dans l'offre de services sociaux à cette clientèle.
- **Madame Diane Bégin et Monsieur Daniel Bérubé** (Ministère de la Santé et des Services sociaux), qui ont fait une lecture approfondie d'une version préliminaire du manuscrit et de nombreuses suggestions pertinentes, qu'ils ont partagées lors d'une rencontre avec les chercheurs.
- Les parents qui ont accepté de rencontrer les chercheurs et ont discuté très ouvertement des difficultés vécues par les familles affectées par le syndrome.
- Les directeurs et professionnels de plusieurs écoles spécialisées réservées aux élèves handicapés ou en difficultés d'adaptation ou d'apprentissage, qui ont fourni, par téléphone, des renseignements très appréciés.
- Les médecins de diverses spécialités et de différentes régions du Québec, ainsi que quelques autres professionnels du milieu de la santé (infirmières, conseillères en génétique et psychologues), qui ont accepté de répondre à un questionnaire postal (enquête exploratoire sur la prise en charge des patients et de leurs familles).
- Les personnes des organismes suivants qui ont fourni par téléphone des renseignements précieux : Association du Québec pour l'intégration sociale, Association québécoise des troubles d'apprentissage, Comité provincial sur l'intégration des personnes handicapées en service de garde, Direction de l'adaptation scolaire et des services complémentaires au Ministère de l'Éducation du Québec, Office des personnes handicapées, Ordre des orthophonistes et audiologistes du Québec, Ordre des psychologues du Québec.

L'*Agence* exprime également sa reconnaissance envers différents membres de son personnel de recherche et de soutien et qui ont collaboré à différents égards à la préparation de ce rapport :

- **Mesdames Louis Bouchard, Yamina Chikhaoui et Ghislaine Cleret de Langavant**, chercheures et collaboratrices de l'équipe de génétique, pour leur lecture attentive et nombreuses suggestions pour l'amélioration du document.
- **Madame Marie-Josée Blais**, chercheure, pour la recherche des statistiques dans la banque de données de la Régie d'assurance-maladie du Québec.

Remerciements

- **Monsieur Pierre Vincent**, bibliothécaire, **monsieur Marc-André Thibodeau**, bibliotechnicien, et **madame Micheline Paquin**, bibliotechnicienne, pour leur soutien constant au niveau du repérage et de l'obtention de la documentation utilisée.
- **Madame Maria-Edith Jacques**, secrétaire, pour la mise en forme finale du document.
- **Madame Sherinne Zencovich**, pour la relecture finale du document.

Enfin, *l'Agence* tient à remercier vivement les lecteurs externes pour leurs précieuses suggestions et leur contribution à la qualité générale et la rigueur de ce rapport d'évaluation :

• **Peter Bridge**	Directeur, Molecular Diagnostic Laboratory, Alberta Children's Hospital, Calgary (Alberta)
• **Gaétan Gagnon**	Professeur, Département de psychoéducation, Université du Québec à Trois-Rivières (Québec)
• **Sylvie Langlois**	Généticienne, Department of Medical Genetics, Children's and Women's Health Center, Vancouver (Colombie Britannique)
• **Bernard Lemieux**	Neuropédiatre, Clinique neuromusculaire de l'Estrie, et professeur de pédiatrie et de génétique, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (Québec)
• **Abby Lippman**	Professeur, Département d'épidémiologie et de biostatistique, Université McGill, Montréal (Québec)

AVANT-PROPOS

Les problématiques que suscite la médecine génétique sont nombreuses et complexes, en particulier celles qui concernent le transfert des connaissances de la recherche vers de nouvelles applications cliniques. Afin d'examiner cette question, l'*Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé* a constitué une équipe de recherche ainsi qu'un comité pluridisciplinaire pouvant l'éclairer sur les grands problèmes que soulève la technologie génétique dans le cadre de la planification des soins de santé. Ce comité, dont le rôle est essentiellement d'informer et d'orienter les travaux de l'équipe de recherche, avait pour mandat d'aider à préciser quels aspects de ces développements devraient être soumis à l'analyse, quels critères devraient régir l'évaluation des programmes de dépistage génétique et quelles stratégies de recherches seraient appropriées.

Nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux technologies génétiques issues de la biologie moléculaire qui a rendu disponible ces dernières années un nombre accru de tests diagnostiques et prénataux. Ces tests, d'abord offerts dans un cadre de recherche, finissent par trouver leur application clinique, plus ou moins rapidement. Ces transferts constituent parfois une zone grise échappant à toute évaluation proactive (a priori), exercice souhaitable pour guider une implantation réussie dans le cadre global du système de santé.

Nous avons déjà retenu et évalué, parmi les pathologies pour lesquelles la génétique moléculaire permet un changement de la pratique médicale, les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker, la myotonie de Steinert et la tyrosinémie héréditaire de type I. En utilisant des critères de priorité basés sur la gravité de la maladie, sa fréquence et la fiabilité des tests ainsi que sur la disponibilité des mesures préventives, nous avons identifié une quatrième maladie monogénique, soit le syndrome du X fragile.

Ce syndrome est la cause la plus fréquente de retard mental héréditaire et la seconde cause de retard mental après le syndrome de Down. Ce syndrome a été identifié dans plus du tiers des familles chez qui on retrouve un retard mental lié au chromosome X. Le retard mental est la caractéristique la plus marquante du syndrome, mais les manifestations associées au syndrome sont variables selon les individus et apparaissent graduellement avec l'âge. Aucun signe n'étant pathognomonique et les signes les plus typiques (dysmorphie faciale et macro-orchidie) s'exprimant tardivement, le diagnostic précoce est difficile à réaliser sur le plan clinique. Cette maladie monogénique présente un mode de transmission particulier : liée à X mais dominante avec une pénétrance variable. Elle touche les deux sexes, mais les garçons sont généralement plus sévèrement atteints que les filles. Aussi bien les femmes que les hommes peuvent être des porteurs asymptomatiques du gène muté et sont alors susceptibles de transmettre le syndrome à leur descendance.

L'identification du gène responsable du syndrome du X fragile, le gène FMR1, en 1991 et la caractérisation du type de mutation qui y est associée représentent une avancée majeure pour la compréhension de la transmission héréditaire de cette maladie. On a aussi pu mettre au point un test d'analyse moléculaire qui établit clairement le diagnostic chez les individus

symptomatiques, identifie les individus à risque de transmettre le syndrome et, en précisant le type de mutation, permet une estimation plus adéquate des risques de transmission du syndrome chez les apparentés d'un sujet atteint. Ces développements ont contribué de manière importante au conseil génétique des familles touchées par le syndrome, rassurant les uns et permettant aux autres de prendre leurs décisions reproductives en connaissance de cause.

La présente monographie apporte un éclairage sur l'état des connaissances concernant les analyses génotypiques des individus touchés par le syndrome et le dépistage des porteurs sains ainsi que sur l'opportunité de développer un tel service dans le cadre de notre système de santé. Elle comporte une section sur la présentation de la maladie, sa prise en charge et ses aspects génétiques. Une autre section approfondit l'impact sur le conseil génétique, examine les indications diagnostiques et décrit les protocoles de diagnostic moléculaire. Les stratégies de diagnostic et surtout de dépistage des porteurs sains dans la famille et parmi les femmes enceintes ou en âge de procréer sont discutées. Les autres sections portent sur la performance des tests, le contexte québécois et les nombreux enjeux sociaux et éthiques entourant l'identification du syndrome, les interventions professionnelles ainsi que la planification et l'organisation des services. Pour une lecture plus approfondie notamment des aspects techniques ou portant sur l'organisation des services de rééducation et réadaptation et des services éducatifs, on peut se référer aux annexes.

L'essentiel de ce travail est basé sur une revue fouillée de la littérature depuis 1991, effectuée à l'aide de Medline et complétée par l'examen des références citées. Quant à l'examen du contexte régional, il repose sur l'étude d'articles et de rapports de recherche sur les conditions de vie des personnes présentant une déficience intellectuelle, des politiques en matière de services qui leur sont destinés, de publications des associations de parents, ainsi que sur des entrevues avec des informateurs clés.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ i

REMERCIEMENTS xi

AVANT-PROPOS xv

TABLE DES MATIÈRES xvii

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES xxi

1. SYNDROME DU X FRAGILE 1

1.1 PRÉSENTATION DU SYNDROME 1
1.2 ÉPIDÉMIOLOGIE 2
1.3 DESCRIPTION CLINIQUE 3
1.3.1 Troubles cognitifs 5
1.3.2 Signes physiques 7
1.3.3 Troubles comportementaux 6
1.4 DIAGNOSTIC 10
1.5 PRISE EN CHARGE MÉDICALE ET SOCIALE 10

2. ASPECTS GÉNÉTIQUES DU SYNDROME 15

2.1 LE GÈNE FMR1 15
2.2 LES MUTATIONS DYNAMIQUES 16
2.3 LE PRODUIT DU GÈNE 16
2.4 CORRÉLATION PHÉNOTYPE/GÉNOTYPE 18
2.5 LA STABILITÉ MÉIOTIQUE DES ALLÈLES 22
2.6 RÉCAPITULATIF 24

3. LES CONTRIBUTIONS DE LA GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE 27

3.1 LA CONTRIBUTION DE LA GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE À LA COMPRÉHENSION DU MODE DE TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE 27
3.2 LA CONTRIBUTION DE L'ANALYSE MOLÉCULAIRE AU CONSEIL GÉNÉTIQUE 28
3.2.1 L'approche de la génétique médicale et l'encadrement des pratiques 23
3.2.2 Le conseil génétique des membres d'une famille touchée par le syndrome 24
3.2.3 Le conseil génétique des couples à risque faible 26
3.2.4 Les problèmes résiduels 26
3.2.5 Récapitulatif 34
3.3 LES INDICATIONS DIAGNOSTIQUES 35
3.3.1 Les lignes directrices 35
3.3.2 Le bilan diagnostique pour retard de développement ou retard mental 35
3.3.3 L'élargissement des indications 36
3.3.4 Les échelles de présélection 37
3.3.5 Prémutations et ménopause prématurée 38
3.3.6 Récapitulatif 39
3.4 LES PROTOCOLES DE DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE 39
3.4.1 La méthode de référence 40
3.4.2 Les méthodes alternatives 41
3.4.3 Le diagnostic prénatal 43

4. PERFORMANCE DES ANALYSES MOLÉCULAIRES 46

4.1 VALIDITÉ CLINIQUE 46
4.2 VALIDITÉ ANALYTIQUE 47

5. CONTEXTE QUÉBÉCOIS 51

5.1 PRÉVALENCE 51
5.2 ORGANISATION DES SERVICES DE LABORATOIRE 54
5.2.1 Bilan des activités du laboratoire du Service de biochimie du pavillon Saint-François d'Assise du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ) 55
5.2.2 Bilan des activités du laboratoire de biologie moléculaire de l'Hôpital Sainte-Justine 57
5.2.3 Prévision de la demande de tests 57
5.2.4 Récapitulatif 59
5.3 ORGANISATION DES SERVICES CLINIQUES 60
5.4 ORGANISATION DES SERVICES DE RÉÉDUCATION ET D'ADAPTATION SOCIALE 63
5.5 ORGANISATION DES SERVICES ÉDUCATIFS 68
5.6 DISCUSSION 72

6. STRATÉGIES DE DIAGNOSTIC ET DE DÉPISTAGE 80

6.1 STRATÉGIES DE DIAGNOSTIC ET DE DÉPISTAGE DES INDIVIDUS ATTEINTS 82
6.1.1 Pratique clinique actuelle du diagnostic 83
6.1.2 Diagnostic prénatal 85
6.1.3 Diagnostic et dépistage proactif auprès de populations à risque élevé 88
6.1.4 Dépistage néonatal 92
6.2 STRATÉGIES DE DÉPISTAGE DES INDIVIDUS PORTEURS 95
6.2.1 Dépistage familial en cascade 95
6.2.2 Dépistage chez les femmes avec une histoire familiale de retard mental ou d'autres signes d'appel 99
6.2.3 Dépistage chez les femmes enceintes 100
6.2.4 Dépistage préconceptionnel chez toutes les femmes en âge de procréer 102
6.3 DISCUSSION 103
6.3.1 Dépistage auprès de populations à risque faible 91
6.3.2 Dépistage proactif de populations à risque élevé avec dépistage familial en cascade 107
6.3.3 Pratique clinique à la demande avec dépistage familial en cascade 109
6.4 CONCLUSION 111

7. ASPECTS ÉTHIQUES ET SOCIAUX 114

7.1 DIMENSIONS SOCIOÉTHIQUES ENTOURANT L'IDENTIFICATION DU SYNDROME 114
7.1.1 Les impacts de l'identification du syndrome 114
7.1.2 La dissémination des informations au sein des familles 116
7.1.3 Les impacts de la prise en charge des sujets atteints 117
7.1.4 Recours au diagnostic prénatal et attitudes face à l'avortement d'un fœtus atteint 117
7.1.5 Les attitudes face au dépistage et à la communication d'un statut de porteur chez les enfants 118
7.1.6 Les problèmes de stigmatisation et de discrimination 119
7.2 DIMENSIONS SOCIOÉTHIQUES DES INTERVENTIONS PROFESSIONNELLES 122
7.3 DIMENSIONS SOCIOÉTHIQUES DE LA PLANIFICATION ET DE L'ORGANISATION DES SERVICES 124

8. CONCLUSION 129

ANNEXE I : ÉVOLUTION ET ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES DÉRIVÉES DE LA GÉNÉTIQUE 119

ANNEXE II : ASPECTS TECHNIQUES 123

II.1 CYTOGÉNÉTIQUE 125
II.2 MÉTHODE DE SOUTHERN 128

II.3 MÉTHODE DE LA PCR 130
II.4 ANALYSES IMMUNOCYTOCHIMIQUES DE LA PROTÉINE FMRP 135
II.5 SOMMAIRE 136

ANNEXE III : LIGNES DIRECTRICES DE L'ACMG ET DE L'ACOG 139

ANNEXE IV : ORGANISATION DES SERVICES DE RÉÉDUCATION ET D'ADAPTATION SOCIALE 143

IV.1 DES ORIENTATIONS ET DES POLITIQUES EN MATIÈRE D'INTÉGRATION SOCIALE 145
IV.2 LES CENTRES DE RÉADAPTATION 146
IV.3 LES AUTRES SECTEURS IMPLIQUÉS 147

ANNEXE V : ORGANISATION DES SERVICES ÉDUCATIFS 149

V.1 LE CONTEXTE LÉGISLATIF 151
V.2 DES ORIENTATIONS ET DES POLITIQUES EN MATIÈRE D'INTÉGRATION SCOLAIRE 152
V.3 LES LIEUX DE SCOLARISATION DES EHDAA 154

ANNEXE VI : STRATÉGIES DE DIAGNOSTIC ET DÉPISTAGE PROACTIF AUPRÈS DE POPULATIONS À RISQUE ÉLEVÉ 159

RÉFÉRENCES 167

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 : Proportion d'hommes et de femmes atteints présentant divers degrés de retard mental 4
Tableau 1.2 : Proportion d'hommes atteints présentant divers signes physiques, selon l'âge 5
Tableau 1.3 : Proportion des garçons atteints présentants divers problèmes médicaux 5
Tableau 1.4 : Proportion d'hommes avec un syndrome du X fragile présentant divers signes comportementaux selon l'âge 7
Tableau 1.5 : Exemples d'adaptation des stratégies d'apprentissage et d'aménagements de l'environnement pouvant avoir un effet bénéfique selon les caractéristiques cognitives et comportementales des enfants avec le syndrome du X fragile 11
Tableau 2.1 : Tableau récapitulatif des principaux allèles du gène FMR1 15
Tableau 2.2 : Quotient intellectuel chez les hommes atteints (> 12 ans) selon la nature de la mutation ...17
Tableau 2.3 : Risque d'expansion d'une prémutation maternelle en mutation complète chez l'enfant selon la taille de la prémutation maternelle 19
Tableau 5.1 : Estimation théorique du nombre de personnes atteintes du syndrome du X fragile selon l'âge et le sexe pour le Québec en 2000 44
Tableau 5.2 : Nombre d'analyses effectuées entre 1991 et août 1999 et résultats selon le sexe 47
Tableau 5.3 : Nombre de personnes chez qui une mutation complète ou une mosaïque a été identifiée selon le sexe et le groupe d'âge 47
Tableau 6.1 : Synthèse des objectifs et types de stratégies de diagnostic et dépistage 70
Tableau 6.2 : Les stratégies de diagnostic et de dépistage des sujets atteints : les principales caractéristiques, l'expérience recensée et un bilan sommaire 81
Tableau 6.3 : Les stratégies de dépistage des individus porteurs : leurs principales caractéristiques, l'expérience recensée et un bilan sommaire 91
Tableau II.1 : Taille des fragments (en kilobases) obtenus avec la méthode Southern pour des allèles normaux, prémutés ou mutés, selon les enzymes de restriction utilisées 130
Tableau V : Classification des EHDAA adoptée par le MEQ 155
Tableau VI.1 : Expérience de diagnostic et dépistage proactif acquise dans divers pays européens 163
Tableau VI.2 : Expérience de diagnostic et dépistage proactif acquise dans diverses régions de Grande-Bretage 164
Tableau VI.3 : Expérience de diagnostic et dépistage proactif acquise dans diverses régions des États-Unis 165
Tableau VI.4 : Expérience de diagnostic et dépistage proactif acquise en Australie et aux Pays-Bas 166

LISTE DES FIGURES

Figure 3.1 : Représentation schématique des profils d'hybridation obtenus pour le syndrome du X fragile par la méthode de Southern (double digestion enzymatique EcoRI + EagI) en l'absence de mutation, en présence d'une prémutation, d'une mutation complète et d'une mosaïque allélique.....34

Figure 5.1 : Représentation schématique des filières d'accès aux services, d'après les mandats des différents organismes impliqués.....63

Figure II.1 : Représentation schématique du fragment du gène FMR1 entourant le site de la mutation dynamique.....129

GLOSSAIRE

ADN (acide désoxyribonucléique) : matériel génétique contenu dans les chromosomes et les mitochondries. Il est formé de deux chaînes enroulées en double hélice composées de substances appelées nucléotides. Il existe quatre types de nucléotides, chacun ne pouvant se lier qu'à un seul autre, les séquences sur chacun des brins étant complémentaires. L'information génétique est codée sous la forme d'une séquence de codons ou trinucléotides qui correspondent soit à un acide aminé, soit à un signal de fin de traduction.

ADN-polymérase : enzyme capable de synthétiser *in vitro*, par élongation d'une amorce, un brin d'ADN dont la séquence est complémentaire au brin d'ADN qui sert de matrice et auquel l'amorce s'est hybridée.

Allèles : versions alternatives d'un même gène différant par leur séquence nucléotidique.

Amorce : séquence d'ADN d'environ 15-30 nucléotides (oligonucléotide) servant de point d'ancrage et de point de départ à la réplication, par une ADN-polymérase, d'un segment déterminé d'ADN lors de la PCR.

Amplification sélective *in vitro* : voir PCR.

Amplimère : produit de l'amplification *in vitro* par la méthode de la PCR.

Anticipation (phénomène d') : Dans le cas du syndrome du X fragile, le phénomène d'anticipation se caractérise par une pénétrance accrue au fil des générations successives (une proportion plus importante de sujets symptomatiques) et non pas par une expressivité accrue du syndrome (une sévérité plus marquée des symptômes), comme c'est le cas pour d'autres maladies causées par des mutations dynamiques.

Autosome : chromosome non sexuel (22 paires d'autosomes).

Chromosome : le matériel génétique, contenu dans le noyau cellulaire et formé d'ADN, est divisé en 46 chromosomes dont 22 paires d'autosomes et deux chromosomes sexuels.

Chromosomes sexuels : chromosomes X et Y qui déterminent le sexe ; la présence d'un X et d'un Y caractérisant le sexe masculin ; celle de deux X, le sexe féminin.

Délétion : perte d'une ou plusieurs paires de bases consécutives sans rupture de continuité de la molécule d'ADN.

Dépistage génétique : utilisation de tests pour obtenir de l'information génétique sur des individus appartenant à des groupes qui courent un risque plus ou moins grand d'hériter d'un trait ou d'une maladie.

Dominant : un allèle est dominant lorsqu'il s'exprime même à l'état hétérozygote, c'est-à-dire quand il est présent sur un seul des deux chromosomes homologues. Le porteur d'une affection dominante aura hérité de la mutation d'un de ses parents, à moins d'avoir subi une nouvelle mutation. Chaque enfant d'une personne atteinte héritera soit du gène normal soit du gène pathologique ; la probabilité qu'il soit atteint est donc d'un sur deux. Comparer avec le terme « récessif ».

Expansion : multiplication anormale de séquences d'ADN qui vont de deux ou trois nucléotides (triplets) à des gènes entiers.

Enzymes de restriction : endonucléases bactériennes clivant spécifiquement les deux brins d'ADN au niveau d'une séquence définie d'ADN (de 4 à 8 nucléotides), appelée site de restriction.

Exon : séquence d'un gène, dont le transcrit persiste dans l'ARN messager final et qui peut donc être traduit en chaîne polypeptidique. Chaque gène comporte plusieurs exons non contigus, séparés par des introns.

Expressivité : degré d'intensité des manifestations morbides en rapport avec un trait héréditaire.

Famille nucléaire : noyau familial composé des parents et de leurs enfants (par opposition à la famille élargie pouvant comporter les grands-parents et la parenté plus éloignée).

Gène : unité physique et fonctionnelle de l'hérédité ; séquence de nucléotides située à un locus déterminé sur un chromosome donné et exerçant une fonction particulière.

Génétique : étude de la structure, de la régulation, de l'expression, de la transmission et de la fréquence des gènes, ainsi que des pathologies associées à des déficits structurels des gènes.

Génome : ensemble du matériel génétique contenu dans les chromosomes des cellules d'un individu. Le génome humain renferme environ 100 000 gènes.

Génotype : constitution génétique d'un individu, par opposition au phénotype.

Hétérozygotie : situation génotypique où deux loci homologues d'une même paire chromosomique portent chacun un allèle différent. Pour le chromosome X, seuls les femmes peuvent être hétérozygotes.

Homozygotie : présence du même allèle sur les deux chromosomes d'une même paire chromosomique. Par extension, se dit du génotype des individus ayant hérité une double dose d'un allèle pathologique, que la version mutée soit identique ou différente sur chaque chromosome.

Hybridation moléculaire : appariement par complémentarité des bases (G-C et A-T) de deux séquences nucléotidiques complémentaires. Le duplex formé peut être de type ADN/ADN, de type ADN/ARN, de type ARN/ARN.

Intron : séquence d'ADN transcrite et secondairement éliminée par épissage au cours de la maturation de l'ARN.

Kilobase (kb) : pour l'ADN, 1000 paires de bases (pb) ; pour l'ARN, 1000 bases.

Liaison génétique *(« linkage »)* : coségrégation de deux ou plusieurs allèles au cours des générations en raison de la proximité physique de leurs loci sur le génome.

Locus : emplacement d'un segment d'ADN sur un chromosome, ce segment pouvant être défini par son contenu informationnel (gène) ou sa séquence, qu'elle soit ou non polymorphe.

Marqueur génétique : toute variation de séquence nucléotidique créant des allèles différents à un même locus et utilisée pour identifier ce locus.

Méiose : désigne les deux divisions cellulaires de la gamétogenèse au cours desquelles le nombre de chromosomes est divisé par deux, aboutissant à la formation de quatre cellules haploïdes (à 23 chromosomes plutôt que 46). Voir « mitose ».

Mitose : division cellulaire des cellules somatiques par opposition au processus de division des cellules germinales. Voir « méiose ».

Monogénique : maladie héréditaire due à une mutation dans un seul et unique gène, la lésion pouvant être soit monoallélique (drépanocytose), soit polyallélique (ß-thalassémie).

Mosaïque : Se dit d'un individu ou d'un tissu dont toutes les cellules n'ont pas la même constitution génétique. Une mosaïque germinale implique que seuls les gamètes (et leurs précurseurs) comportent deux ou plusieurs lignées cellulaires génétiquement différentes. Une mosaïque somatique implique que d'autres tissus de l'organisme sont constitués d'au moins deux lignées cellulaires génétiquement différentes.

Mosaïque allélique : Forme de mosaïque résultant d'une instabilité somatique, caractérisée par la présence de prémutations dans certaines lignées cellulaires et de mutations complètes dans d'autres.

Mosaïque de méthylation : Forme de mosaïque correspondant à une variation du degré de méthylation d'une mutation complète d'une lignée cellulaire à l'autre.

Mutation : désigne n'importe quel changement intervenu dans la séquence de l'ADN qui peut résulter en des manifestations pathologiques. Si ce changement ne concerne qu'une seule base on parle de mutation ponctuelle. Lorsqu'une mutation se produit dans une cellule germinale, elle peut se transmettre aux générations suivantes. On appelle *mutant* le gène qui a subi une mutation. Le terme mutagène désigne toute substance capable de provoquer une mutation.

Nucléotides : unités de base de la structure de l'ADN et de l'ARN, composées de l'union d'un sucre (ribose ou désoxyribose) phosphaté et d'une base. Deux bases puriques, adénine (A) et guanine (G), et deux bases pyrimidiques, cytosine (C) et thymine (T), entrent dans la composition de l'ADN, alors que dans l'ARN, l'uracile (U) remplace la thymine. Chaque brin d'ADN est formé d'une séquence de nucléotides, dont les bases peuvent s'appareiller deux par deux (adénosine avec thymine et guanine avec cytosine) pour former la double hélice d'ADN.

PCR (« *polymerase chain reaction* ») : amplification sélective d'une séquence de l'ADN double-brin, effectuée *in vitro* par extension itérative de deux amorces, situées de part et d'autre de la région considérée, grâce à une ADN polymérase. L'amplification est effectuée par la répétition de cycles de dénaturation/hybridation/extension qui assurent une réplication exponentielle de chaque brin.

Pénétrance : pourcentage des sujets porteurs d'un génotype déterminé et exprimant le phénotype qui y est associé.

Phénotype : manifestation apparente de la constitution du génome sous la forme d'un trait morphologique, d'un syndrome clinique ou de caractéristiques physiologiques, telles que des variations qualitatives ou quantitatives du produit final d'expression d'un gène (protéine ou métabolites).

Polymorphisme génétique : présence dans une population d'au moins deux variantes alléliques à un locus génétique, pouvant être explorées par l'analyse de l'ADN (polymorphisme génotypique) ou par l'analyse du produit protéique (polymorphisme phénotypique).

Polymorphisme de restriction : variation dans la séquence nucléotidique modifiant l'action d'une enzyme de restriction et donc la taille des fragments de restriction.

Prémutation : forme d'allèle rencontré dans les mutations dynamiques, qui comporte un nombre de répétitions trinucléotidiques supérieur à la normale et qui présente une instabilité méiotique, mais qui ne s'accompagne habituellement pas de manifestations cliniques.

Prévalence : rapport entre le nombre d'individus affectés par une maladie et le nombre de personnes dans la population considérée à un moment donné. La prévalence à la naissance rapporte le nombre de nouveau-nés atteints par rapport au nombre de naissances pour la même période.

Récessif : se dit d'un allèle ou d'une mutation n'influençant pas le phénotype à l'état hétérozygote. S'applique à un gène muté qui ne manifeste son effet que s'il est présent sur les deux chromosomes homologues. Si le gène n'est présent que sur l'un des deux chromosomes d'une paire, la personne sera porteuse de la maladie sans en être atteinte (porteur sain). Toutefois, si le gène est porté par le chromosome X, la présence d'un seul gène muté chez l'homme résultera en son expression phénotypique. Comparer avec le terme « dominant ».

Sensibilité analytique des tests de génétique moléculaire : proportion des sujets présentant le génotype recherché (les mutations décelables par le test) chez qui le test s'avérera positif.

Sensibilité clinique des tests de génétique moléculaire : proportion des sujets présentant le phénotype de la maladie (ou qui développeront celui-ci) chez qui le test s'avérera positif. Une interprétation plus théorique de cette définition est parfois adoptée, en ne considérant que la proportion des sujets présentant le phénotype de la maladie (ou qui développeront celui-ci) chez qui les mutations recherchées par le test sont présentes. Cette définition représente en quelque sorte la limite supérieure de la sensibilité clinique lorsque la sensibilité analytique est de 100 %.

Site de restriction : séquence d'ADN double-brin spécifiquement reconnue et clivée par une enzyme de restriction donnée.

Sonde : séquence d'acide nucléique, généralement d'au moins 15 nucléotides, homologue à une séquence d'ADN ou d'ARN, avec laquelle elle s'hybride de façon stable et spécifique par réassociation entre nucléotides complémentaires.

Spécificité analytique des tests de génétique moléculaire : proportion des sujets ne présentant pas le génotype recherché (les mutations décelables par le test) chez qui le test s'avérera négatif.

Spécificité clinique des tests de génétique moléculaire : proportion des sujets ne présentant pas le phénotype de la maladie (et qui ne développeront pas celui-ci) chez qui le test s'avérera négatif.

Test génétique : examen servant à détecter une mutation, un gène pathologique, une protéine anormale, une anomalie chromosomique ou la présence d'un marqueur génétique à proximité ou à l'intérieur d'un gène.

Thérapie génique : modification du bagage génétique d'une cellule ou d'un individu porteur d'un gène défectueux. Elle est appelée thérapie génique somatique lorsqu'elle concerne les cellules de l'organisme autres que les cellules germinales (ovules et spermatozoïdes) et thérapie génique germinale lorsqu'il s'agit de cellules germinales.

Trait ou affection mendélienne : caractéristique ou affection déterminée par un seul gène transmis selon un mode héréditaire simple (autosomique dominant, autosomique récessif, lié au chromosome X).

Références : Bridge, 1994 ; Forestier et Schorderet, 1997 ; Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction, 1993 ; Kaplan et Delpech, 1994 ; Rousseau, 1996.

1. SYNDROME DU X FRAGILE

1.1 PRÉSENTATION DU SYNDROME

Au début des années 40, Martin et Bell (1943) ont décrit une forme familiale de retard mental, dont la transmission héréditaire semblait liée au chromosome X puisqu'elle touchait essentiellement les hommes. Ce n'est que 26 ans plus tard que Lubs (1969) décrivit l'existence d'un site fragile, identifiable à l'analyse cytogénétique, au niveau du bras long du chromosome X. Il fallut ensuite encore plusieurs années avant que ces observations ne soient confirmées et que les caractéristiques cliniques et épidémiologiques du syndrome ne soient mieux décrites.

Outre un retard mental de sévérité variable, les individus atteints du « syndrome de Martin-Bell » ou « syndrome du X fragile » peuvent présenter une légère dysmorphie faciale, une macro-orchidie et des troubles comportementaux. Les signes cliniques sont non seulement variables, mais apparaissent également très insidieusement avec l'âge. De plus, aucun signe n'est pathognomonique, de sorte que le diagnostic ne peut être établi sur la base de la clinique seulement.

Les conditions expérimentales nécessaires à l'identification du site fragile (maintenant appelé le site fragile FRAXA) ne furent précisées qu'en 1977 par Sutherland (1977), ce qui permit d'effectuer des études plus approfondies du syndrome. Les analyses cytogénétiques se sont avérées utiles pour détecter le syndrome chez les sujets atteints, mais pas pour le dépistage des porteurs asymptomatiques.

Malgré ces difficultés de nature diagnostique, le syndrome du X fragile a été reconnu comme une des causes les plus fréquentes de retard mental, après la trisomie 21 (syndrome de Down). Il serait impliqué dans 30 à 40 % des familles avec retard mental lié au chromosome X (Sherman, 1996 ; Curry *et al.*, 1997 ; King *et al.*, 1997 ; Feldman, 1996).

Au milieu des années 1980, le mode de transmission héréditaire mendélien simple du syndrome fut remis en question devant la description de plusieurs caractéristiques inhabituelles pour une transmission liée au chromosome X[1]. Tout d'abord, on a constaté que jusqu'à 35 % des femmes porteuses présentent une atteinte clinique, généralement moins sévère que celle des hommes, et que 20 % des hommes obligatoirement porteurs d'après l'arbre généalogique sont asymptomatiques. L'analyse cytogénétique ne révèle d'ailleurs pas de site fragile chez ces individus, dits « hommes normaux transmetteurs » (HNT), comme chez plus de la moitié des femmes porteuses obligatoires. On en a conclu que la transmission du syndrome était liée au chromosome X mais comportait un caractère dominant et une pénétrance incomplète (estimée à 80 % chez l'homme et à 35 % chez la femme) (Sherman *et al.*, 1984 ; 1985). Finalement, la fréquence du syndrome varie d'une génération à l'autre. D'une part, on observe un phénomène d'anticipation, c'est-à-dire une concentration accrue des sujets symptomatiques dans les géné-

[1] Le mode de transmission héréditaire lié au chromosome X est suspecté à l'analyse généalogique par la présence d'au moins deux hommes atteints, soit sur deux générations de la famille, soit dans deux fratries parentes du coté maternel, et par l'absence de transmission père-fils (Feldman, 1996).

rations les plus récentes. D'autre part, la probabilité d'observer la maladie est plus importante dans la fratrie d'un sujet atteint que dans la fratrie d'un homme normal transmetteur - phénomène connu sous le nom de paradoxe de Sherman (Sherman *et al.*, 1984, 1985).
Grâce aux progrès de la génétique moléculaire, ces énigmes sont en voie de résolution. La découverte, en 1991, du gène (Verkerk *et al.*, 1991), dénommé le gène FMR1 (*Fragile X Mental Retardation 1*), et la description des mutations de nature dynamique (Fu *et al.*, 1991 ; Oberlé *et al.*, 1991 ; Kremer *et al.*, 1991) ont ouvert la voie à une meilleure compréhension des risques de transmission au sein des familles atteintes et donc à un conseil génétique plus éclairé. En effet, ces découvertes ont débouché sur le développement de tests moléculaires qui permettent non seulement d'établir le diagnostic chez des sujets atteints, mais aussi de préciser le statut de porteur asymptomatique chez les sujets à risque dans les familles concernées, ce qui demeure aujourd'hui la principale voie menant à la prévention du syndrome.

Le rôle du produit du gène, la protéine FMRP (*Fragile X Mental Retardation Protein*), n'a, par contre, pas encore été entièrement élucidé et les bases physiopathologiques du syndrome sont encore inconnues, si bien qu'il n'existe pas de traitement curatif (Kooy *et al.*, 2000). La prise en charge est essentiellement symptomatique et requiert, selon l'âge du sujet atteint et l'importance de la déficience intellectuelle, la collaboration de plusieurs intervenants des milieux de la santé et des services sociaux, de l'éducation, et du travail.

1.2 Épidémiologie

Le consensus qui se dégage de la littérature la plus récente semble converger vers une prévalence de l'ordre de 1 pour 4000 hommes et de 1 pour 8000 femmes pour le syndrome du X fragile (Murray *et al.*, 1997), alors que, jusqu'en 1996, les prévalences les plus citées étaient d'environ 1 pour 1000 à 2000 hommes et 1 pour 2000 à 4000 femmes (Sherman, 1996 ; Turner *et al.*, 1986 ; Webb et Bundey, 1991 ; Nussbaum et Ledbetter, 1995 ; Rousseau *et al.*, 1995). En réalité, aucune étude de population n'a été conduite sur un échantillon représentatif suffisamment grand pour documenter de façon précise la prévalence du syndrome.

Les estimations de prévalence ont, de fait, été extrapolées à partir du nombre du sujets identifiés au sein de populations à haut risque. Or, les populations ciblées ont varié substantiellement selon les études, non seulement par les indications pour le recours aux tests (retard mental, retard de développement, difficultés d'apprentissage, etc.) mais aussi par les critères de sélection (critères d'admission en institution, classification des enfants présentant des besoins spéciaux d'apprentissage, exclusion ou non des cas de retard mental d'étiologie connue, recours à des critères additionnels pour effectuer une présélection clinique, etc.), de sorte que les comparaisons entre des résultats parfois fort divergents s'avèrent difficiles[2]. De plus, les méthodes de calcul pour extrapoler la prévalence et la définition de la population de référence pour le calcul du dénominateur ne sont pas toujours comparables.

Enfin, les études initiales reposaient sur les tests cytogénétiques pour l'établissement du diagnostic et cette méthode a conduit à une surestimation de la prévalence en raison, entre autres, de l'existence

[2] Pour des tableaux récapitulatifs et/ou une discussion plus détaillée de ces études, voir Sherman (1996), Murray *et al.* (1997), Hagerman *et al.* (1988), Fisch *et al.* (1988), O'Dwyer *et al.* (1997).

de plusieurs sites fragiles sur le bras long du chromosome X à proximité du site FRAXA (faux positifs). Deux auteurs ont publié une comparaison entre les résultats obtenus par cytogénétique (Webb *et al.*, 1986 ; Turner *et al.*, 1986) et ceux obtenus par analyse moléculaire chez les sujets initialement identifiés (Morton *et al.*, 1997 ; Turner *et al.*, 1996, 1997). Ils ont, en conséquence, révisé à la baisse leurs estimations initiales de la prévalence[3]. Comme ces estimations concordent avec celles d'une étude subséquente ayant eu recours à l'analyse moléculaire (Murray *et al.*, 1996), Murray *et al.* (1997) concluent que la prévalence de 2,5 pour 10 000 hommes (soit un homme sur 4000) est actuellement le meilleur estimé disponible[4], bien qu'il doive être considéré comme une limite inférieure en raison du mode de recrutement des sujets dans ces études. En effet, ces études ayant ciblé les jeunes d'âge scolaire, un certain nombre de cas peu symptomatiques, ou ne fréquentant pas les institutions visées, ont pu échapper au processus diagnostique. De plus, en confirmant par analyse moléculaire seulement les sujets chez qui l'analyse cytogénétique était positive, les faux négatifs à l'analyse cytogénétique échappent à toute forme de vérification (Murray *et al.*, 1996). La prévalence chez les femmes a été estimée à partir de la prévalence chez les hommes et serait égale à la moitié environ de celle-ci, le syndrome étant donc exprimé chez approximativement une femme sur 8000 (Murray *et al.*, 1997).

Par ailleurs, après revue de la littérature, Murray *et al.* (1997) estiment que, parmi les hommes institutionnalisés en raison d'un retard mental, approximativement 6 % souffrent du syndrome du X fragile[5], alors que les études qu'ils recensent portant sur des individus non institutionnalisés rapportent entre 2 et 6 % de sujets présentant le syndrome du X fragile.

1.3 Description clinique[6]

Les signes cliniques du syndrome du X fragile apparaissent graduellement au cours de l'enfance. Ils sont extrêmement variables d'un individu à l'autre, généralement plus sévères chez l'homme que chez la femme. Le syndrome ne semble pas affecter l'espérance de vie, et aucune cause de décès particulière n'est signalée pour les individus atteints.

Le tableau clinique est dominé par l'existence d'un retard mental (RM), généralement modéré à sévère chez les garçons, souvent moins sévère chez les filles. Les troubles cognitifs peuvent se manifester par un retard de l'acquisition du langage et un retard de développement (RD) bien avant que le retard mental ne puisse être confirmé. Les signes physiques, y compris la dysmorphie faciale, sont initialement discrets et deviennent plus évidents autour de l'adolescence, ce qui retarde souvent le diagnostic. Les troubles comportementaux, par contre, seront surtout

[3] Même si ces études sont parmi les plus exhaustives, les ajustements effectués ont impliqué un petit nombre de cas, de sorte que la marge d'erreur entourant ces estimations révisées n'est peut-être pas négligeable. À titre d'exemple, une étude importante réalisée ultérieurement au moyen de tests moléculaires rapportait une prévalence de 1 sur 6045 chez l'homme avec un intervalle de confiance de 95 % de 1 sur 3851 à 1 sur 9981 (de Vries *et al.*, 1997).

[4] D'autres études rapportent des estimations compatibles avec une prévalence plus faible : Tranebjaerg *et al.* (1994); Mazurczak *et al.* (1996); de Vries *et al.* (1997); Millan *et al.* (1999); Youings *et al.* (2000).

[5] Moyenne non pondérée dérivée de 10 études, essentiellement basées sur des analyses cytogénétiques, dont les résultats s'échelonnent de 2 à 16 % environ.

[6] Plusieurs articles proposent une description détaillée des signes cliniques et comportementaux du syndrome : Hagerman, Bennetto et Pennington (1996), Abbeduto et Hagerman (1997), de Vries *et al.* (1998b), Hagerman et Lampe (1999).

problématiques au cours de l'enfance et de l'adolescence.

La description clinique ci-dessous correspond aux symptômes et signes retrouvés lorsque l'expression clinique du syndrome est complète. Cependant, il ne faut pas perdre de vue qu'il s'agit bien d'un syndrome, c'est-à-dire d'une constellation de signes et symptômes dont la combinaison peut faire évoquer le diagnostic, mais qui sont rarement tous présents et dont aucun n'est obligatoire[7]. Dans la section portant sur les corrélations phénotype/génotype (*section 2.4*), des précisions seront apportées quant au

[7] Selon une étude multicentrique, 58 % des femmes et 6 % des hommes atteints (mutation complète) ne présentent pas de signes dysmorphiques (Rousseau, 1994).

Tableau 1.1 : Proportion d'hommes et de femmes atteints présentant divers degrés de retard mental

RETARD MENTAL :	HOMMES (N=243)	FEMMES (N=161)
Absent	0 %	41,0 %
Limite	2,9 %	20,5 %
Léger	6,5 %	17,4 %
Modéré	45,7 %	13,0 %
Sévère	28,4 %	4,4 %
Profond	16,5 %	3,7 %

Source : Rousseau (1994).

spectre des manifestations cliniques et au lien entre l'expression clinique et la nature exacte des mutations.

1.3.1 Troubles cognitifs

Chez l'adulte, presque tous les hommes atteints du syndrome accusent un retard mental[8], qui est modéré à sévère dans la plupart des cas, le quotient intellectuel (QI) moyen se situant autour de 40, alors que les femmes sont moins fréquemment et habituellement moins sévèrement atteintes. Le tableau 1.1 résume les résultats d'une étude multicentrique portant sur un nombre élevé de sujets atteints[9]. Dans cette étude, l'évaluation du retard mental reposait toutefois sur un jugement clinique et non sur une estimation du QI au moyen de tests psychométriques.

Chez une proportion importante de garçons, un déclin du QI avec l'âge[10] a été décrit, survenant vers la fin de l'enfance et au cours de l'adolescence[11] (Wright-Talamante *et al.*, 1996 ; Fisch *et al.*, 1996b). Des études neuropsychologiques détaillées semblent indiquer une atteinte plus marquée de certaines capacités (arithmétique, orientation spatiale et coordination visuomotrice, activités séquentielles intégrées,

[8] La distinction classique entre les divers degrés de retard mental basés sur la mesure du quotient intellectuel (léger pour un QI de 50-55 à 70 ; modéré pour un QI de 35-40 à 50-55 ; sévère pour un QI de 20-25 à 35-40 ; et profond pour un QI inférieur à 20-25) est encore utilisée, et demeure utile dans certains domaines de recherche. Elle tend cependant à être remplacée par une analyse plus fine des forces et faiblesses de chaque individu sur le plan de ses habiletés adaptatives, qui reflètent davantage les incapacités qui découlent de la déficience intellectuelle et qui permettent de mieux apprécier le handicap qui en résulte dans son environnement et le support requis pour contrer ce handicap. La définition de déficience proposée en 1992 par la *American Association on Mental Retardation* (1992) s'énonce comme suit : « Par retard mental, on entend un état de réduction notable du fonctionnement actuel d'un individu. Le retard mental se caractérise par un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne, associé à des limitations dans au moins deux domaines du fonctionnement adaptatif : communication, soins personnels, compétences domestiques, habiletés sociales, utilisation des ressources communautaires, autonomie, santé et sécurité, aptitudes scolaires fonctionnelles, loisirs et travail. Le retard mental se manifeste avant l'âge de 18 ans ». Sensiblement la même définition figure au manuel diagnostique DSM-III-R.

[9] Le statut génotypique (mutation complète) a été confirmé par analyse de l'ADN.

[10] Chez les enfants avec syndrome de Down, un déclin progressif du quotient intellectuel a également été noté, mais tel n'est pas nécessairement le cas chez tous les enfants avec retard mental.

[11] D'autres études semblent indiquer qu'il pourrait en être de même pour les habiletés adaptatives (Dykens, 1993; Dykens *et al.*, 1995) et pour les filles (Fisch *et al.*, 1997).

mémoire à court terme) alors que d'autres fonctions cognitives sont relativement épargnées (lecture, mémoire verbale à long terme)

Tableau 1.2 : Proportion d'hommes atteints présentant divers signes physiques, selon l'âge

SIGNES PHYSIQUES	< 12 ANS	>= 12 ANS
Visage allongé	64 %	80 %
Oreilles proéminentes	78 %	66 %
Palais ogival	51 %	63 %
Hyperlaxité ligamentaire	81 %	49 %
Macro-orchidie	54 %	92 %

Source : Selon une étude de Merenstein *et al.* (1996) portant sur 96 garçons de moins de 12 ans et 64 garçons et hommes de 12 ans ou plus (avec une mutation complète).

Tableau 1.3 : Proportion des garçons atteints présentant divers problèmes médicaux

PROBLÈMES	PROPORTION
Stagnation staturo-pondérale	15 %
Vomissements récurrents	31 %
Crises épileptiques	22 %
Strabisme	36 %
Hernies	15 %
Otites récurrentes	85 %

Source : Selon Hagerman (1997a).

(Bennetto et Pennington, 1996 ; Mazzocco, 2000).

Le retard mental n'est en fait qu'une facette d'un retard de développement global débutant tôt et touchant à la fois le développement moteur et cognitif, l'acquisition du langage et l'adaptation sociale[12]. L'acquisition du langage est fréquem-

[12] Bailey *et al.* (1998) notent chez 46 garçons atteints d'âge préscolaire un développement psychomoteur équivalent en moyenne à celui d'enfants deux fois plus jeunes et un rythme de développement deux fois plus lent.

ment retardée, ce qui représente un signe d'appel important pour évoquer le diagnostic (Abbeduto et Hagerman, 1997). Par la suite, un débit verbal rapide et saccadé avec persévération est relativement caractéristique. Le vocabulaire et la syntaxe sont pauvres. Les aspects relationnels du langage sont également perturbés, les individus atteints ayant souvent de la difficulté à soutenir une conversation.

1.3.2 Signes physiques

Les signes cliniques les plus connus du syndrome du X fragile sont la dysmorphie faciale et la macro-orchidie. Le faciès particulier est allongé avec un front haut et de grandes oreilles décollées, un prognathisme (mâchoire inférieure proéminente), un palais ogival et un périmètre crânien accru. Le strabisme est fréquent. Les muscles peuvent être hypotoniques, ce qui se traduit par un visage peu expressif. Chez les femmes atteintes, la morphologie faciale peut ressembler à celle des hommes, mais sous une forme plus discrète. La macro-orchidie (volume anormalement grand des testicules) apparaît habituellement à la puberté et est présente chez la majorité des adultes mâles atteints. L'ensemble de ces signes cliniques sont moins fréquents avant la puberté. Le tableau 1.2 présente la fréquence des principaux signes dysmorphiques en période pré- et postpubertaire[13].

Chez les jeunes enfants, une hypotonie peut être décelée à l'examen clinique. L'acquisition des étapes du développement liées à la motricité fine et grossière s'en trouve ralentie. Cette hypotonie s'accompagne souvent d'une mauvaise coordination motrice et parfois de troubles de la succion et de la déglutition, pouvant entraîner une stagnation staturo-pondérale (*failure to thrive*) au cours des premiers mois. La majorité des enfants souffrent également d'otites à répétition.

Une courbe de croissance inhabituelle a également été notée avec une taille supérieure à la moyenne dans l'enfance, mais pas à l'âge adulte en raison d'une poussée pubertaire

[13] La majorité des études cliniques sont susceptibles de présenter des biais de sélection et de surestimer la fréquence des signes cliniques ayant contribué à sélectionner les enfants référés pour investigation diagnostique.

peu importante (Loesch, 1995). D'autres signes physiques font parfois évoquer la possibilité d'une anomalie du tissu conjonctif : pieds plats, *pectus excavatus*, scoliose, hernies, hyperlaxité ligamentaire[14] et prolapsus de la valve mitrale. Finalement, l'incidence de crises épileptiques serait particulièrement élevée chez les sujets atteints de ce syndrome. Le tableau 1.3 résume la fréquence de quelques-uns des problèmes pouvant requérir une intervention médicale.

1.3.3 Troubles comportementaux

Les troubles comportementaux prédominent dans l'enfance et l'adolescence, surtout chez les garçons. Ils peuvent dominer le tableau clinique, reléguant au second plan le retard psychomoteur, et être le principal motif de consultation. Chez les plus jeunes, on note une irritabilité et, par la suite, les problèmes les plus courants sont des troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité. Ceux-ci seraient présents, dans l'enfance, chez 50 à 80 % des garçons et 35 % de filles, mais régressent souvent après l'adolescence (Hagerman, 1996b ; Hagerman, 1997b). Les comportements impulsifs, voire agressifs, peuvent par contre persister. Les principales caractéristiques comportementales sont résumées au tableau 1.4 ci-dessous.

On observe généralement des comportements témoignant d'une piètre adaptation sociale, tels que l'évitement du contact oculaire, une tendance à l'isolement, une timidité excessive, de l'anxiété et des comportements stéréotypés (« *hand-flapping* », « *hand-biting* », persévération au niveau des activités et du langage. Si ces attitudes autistiques sont fréquentes, on observe rarement un désintérêt marqué à l'égard des

[14] Surtout évidente chez les enfants au niveau de l'articulation métacarpophalangienne.

Tableau 1.4 : Proportion d'hommes avec un syndrome du X fragile *présentant divers signes comportementaux* selon l'âge

SIGNES COMPORTEMENTAUX	< 12 ANS	>= 12 ANS
Hyperactivité	89 %	64 %
Persévération	95 %	100 %
Évitement du contact oculaire	88 %	98 %
Comportements stéréotypés des mains *(hand flapping)*	85 %	81 %
Anxiété	64 %	79 %
Hypersensibilité tactile *(tactile defensiveness)*	76 %	86 %
Comportements impulsifs violents	25 %	42 %

Source : Selon une étude de Merenstein *et al.* (1996) portant sur 96 garçons de moins de 12 ans et 64 garçons et hommes de 12 ans ou plus (avec une mutation complète).

interactions sociales[15]. Par contre, celles-ci sont fréquemment caractérisées par une attitude ambivalente, avec des mouvements simultanés d'approche et de retrait. Cette attitude peut être liée à la timidité et à l'anxiété, mais aussi à une hypersensibilité aux stimuli sensoriels, qu'ils soient auditifs, visuels, olfactifs ou tactiles (Cohen, 1995). Cette hypersensibilité engendre notamment une attitude défensive (*tactile defensiveness*) et de retrait face aux stimuli tactiles non douloureux. Elle se traduit aussi par une intolérance face aux changements environnementaux.

Compte tenu des forces et faiblesses de leur développement cognitif, des caractéristiques de leur langage et des particularités de leur comportement, on reconnaît aux enfants avec le syndrome du X fragile un profil (phénotype) neuropsychologique et comportemental particulier (Baumgardner *et al.*, 1994 ; Bennetto et Pennington, 1996 ; Flint, 1998 ; Livet *et al.*, 1999). L'ensemble de ces caractéristiques, et pas seulement le déficit cognitif, retentit sur leurs habiletés adaptatives, parmi lesquelles les habiletés sociales et de communication sont plus spécifiquement touchées (Dykens *et al.*, 1993 ; Freund *et al.*, 1995 ; Bailey *et al.*, 1998). Or, ces habiletés sont précisément celles qui ont un impact sur l'intégration sociale des personnes présentant une déficience intellectuelle (Bouchard *et al.*, 1996). Les difficultés qui se manifestent à cet égard représentent donc les incapacités qui contribuent, en fonction de l'environnement, à la genèse du handicap pour

[15] Plusieurs études ont exploré les liens possibles entre le syndrome X fragile et l'autisme, mais l'association entre les deux entités cliniques demeure sujette à débats (Feinstein et Reiss, 1998 ; Hagerman et Lampe, 1999; Mazzocco, 2000). Il semblerait que les critères diagnostiques pour l'autisme seraient satisfaits chez environ 15 % des hommes avec ce syndrome et qu'approximativement 4 à 6 % des personnes autistes présenteraient un syndrome du X fragile (Hagerman et Lampe, 1999). Cette proportion est comparable à la proportion d'hommes avec retard mental d'étiologie inconnue chez qui le syndrome est identifié, ce qui motive le recours aux tests diagnostiques chez la population des personnes autistes.

les personnes atteintes du syndrome (Bailey et Nelson, 1995).

1.4 Diagnostic

Le diagnostic de syndrome du X fragile peut être évoqué en présence d'un phénotype suggestif et/ou d'une histoire familiale de retard mental dont la transmission semble liée au chromosome X. Cependant, aucun signe clinique n'est pathognomonique et il existe plusieurs autres formes de retard mental non spécifiques liées à X. Le diagnostic ne peut donc être confirmé sur la base de la clinique seulement. Par ailleurs, une histoire familiale de retard mental n'est pas un critère indispensable pour évoquer le diagnostic puisque dans de nombreux cas de tels antécédents ne peuvent être documentés. La proportion des sujets chez qui le diagnostic est établi en l'absence d'histoire familiale connue de retard mental varie d'un centre à l'autre selon les modes de recrutement des patients référés pour le test diagnostique, mais peut atteindre 35 % (Cossée *et al.*, 1997 ; Mornet et Simon-Bouy, 1996).

Jusqu'en 1991, l'analyse cytogénétique était le seul moyen dont on disposait pour confirmer le diagnostic (*voir Annexe II*). Cette analyse consiste en l'examen au microscope des chromosomes en métaphase (comme pour effectuer un caryotype). Un site fragile est un site où on observe une constriction, une vacuole ou parfois une rupture du chromosome. Ces anomalies ne sont décelables que dans une certaine proportion des cellules (4 à 50 %) et seulement dans certaines conditions expérimentales. Le site du X fragile est situé sur le bras long du chromosome X (en Xq27.3). Sa mise en évidence requiert une culture cellulaire préalable dans un milieu pauvre en acide folique et en thymidine et l'examen d'un nombre important de mitoses.

Des directives précises pour la mise en évidence du site fragile ont été publiées (Jacky *et al.*, 1991) en vue de standardiser la procédure et de fixer les critères de positivité du test. Il s'agit en fait d'une technique laborieuse, dont l'interprétation requiert une certaine expertise et qui comporte plusieurs problèmes. D'une part, le pourcentage de cellules dans lesquelles le site fragile est mis en évidence peut dépendre de diverses conditions techniques, mais aussi de l'ingestion alimentaire d'acide folique et possiblement de l'âge du sujet. D'autre part, d'autres sites fragiles ont été documentés à proximité du site FRAXA. Ces sites ne peuvent pas tous être distingués du site FRAXA à l'analyse cytogénétique et sont donc responsables d'un certain nombre de résultats faussement positifs.

Depuis 1993, l'analyse cytogénétique a été progressivement abandonnée au profit de l'analyse moléculaire en raison des limites discutées ci-dessus, mais surtout parce qu'elle permet seulement d'établir le diagnostic du syndrome chez les sujets atteints et ne contribue pas au dépistage des porteurs asymptomatiques (Oostra *et al.*, 1993).

1.5 Prise en charge médicale et sociale

Aucun traitement curatif n'est actuellement reconnu bénéfique pour les sujets atteints du syndrome du X fragile. En raison de l'effet de l'acide folique sur l'expression *in vitro* du site fragile, l'effet thérapeutique de l'acide folique a été étudié. Certains effets bénéfiques sur les troubles comportementaux ont initialement été rapportés, mais ceux-ci n'ont pas été confirmés par sept essais randomisés ultérieurs basés sur des instruments de mesure standardisés mais impliquant un nombre limité de sujets (Murray *et al.*, 1997).

La prise en charge médicale[16] consiste donc essentiellement en un suivi régulier pour prévenir ou surveiller les manifestations cliniques habituelles du syndrome telles que l'hypotonie, les otites, les problèmes de comportement. Les traitements médicamenteux[17] destinés à contrer l'hyperactivité, les troubles de l'attention et l'anxiété peuvent être indiqués selon l'importance des troubles comportementaux, qui représentent souvent la préoccupation principale des parents d'enfants atteints d'âge scolaire (Hagerman, 1997b ; Hagerman, 1999). Le traitement des otites récurrentes est important pour éviter que des problèmes de surdité ne retardent davantage l'acquisition du langage. Une antibiothérapie prophylactique est requise pour les interventions chirurgicales et les soins dentaires en présence d'un prolapsus de la valve mitrale.

L'Association américaine de pédiatrie a émis des recommandations, par tranche d'âge, concernant le suivi des enfants avec le syndrome, aussi bien du point de vue médical que du point de vue de l'accompagnement dont doivent bénéficier l'enfant et sa famille (AAP, 1996). Si le suivi régulier et la coordination des soins médicaux peuvent être assurés par des pédiatres ou généralistes (Cooley, 1999), la référence vers diverses cliniques spécialisées (neuropédiatrie, pédopsychiatrie, ophtalmologie, orthopédie, cardiologie ou autre) s'impose selon l'âge et les problèmes qui surgissent. De plus, dès l'établissement du diagnostic, les parents devraient pouvoir bénéficier d'un conseil génétique *(voir section 3.2)*.

Une prise en charge palliative multidisciplinaire[18] est souhaitable pour favoriser l'insertion scolaire et sociale des enfants atteints et l'intervention doit être précoce si on veut optimiser leur potentiel de développement[19]. Les besoins des enfants s'avèrent très variables en fonction de leur âge, des symptômes prédominants et de la sévérité de l'atteinte cognitive. La participation de divers types de professionnels est requise : orthophonistes, ergothérapeutes, psychologues, physiothérapeutes, éducateurs spécialisés. Un enfant de moins de 5 ans avec un retard de développement nécessiterait environ 4 à 5 heures d'accompagnement professionnel direct (toutes professions confondues) et 4 à 5 heures

[16] Pour une description plus détaillée, voir Hagerman (1996a, 1997b), de Vries *et al.* (1998b).

[17] Selon l'âge et les symptômes prédominants, différents médicaments peuvent être utilisés, mais, jusqu'à présent, très peu d'études contrôlées ont comparé les diverses approches pharmacologiques, faute de séries suffisamment importantes d'enfants atteints dont les problèmes comportementaux ont été bien caractérisés (Hagerman, 1999).

[18] Pour de plus amples informations, voir Wilson *et al.* (1994) et Scharfenaker *et al.* (1996).

[19] Aucune étude spécifique au X fragile n'a permis de documenter l'effet de « l'intervention précoce » sur le pronostic à long terme de ces enfants (Bailey *et al.*, 2000). Les recommandations à cet effet s'inspirent d'une part de l'expérience accumulée par quelques centres spécialisés et de la littérature concernant l'intervention précoce chez les enfants avec retard de développement. Bien que, dans l'ensemble, cette littérature ait démontré l'efficacité des interventions précoces, multidisciplinaires et impliquant les parents, certains auteurs estiment qu'il n'est pas justifié d'extrapoler les conclusions de cette littérature, en grande partie fondée sur des études auprès d'enfants dont le retard de développement pouvait avoir une cause environnementale, aux enfants dont le retard de développement peut être rattaché à une cause biologique (voir discussion dans Parry, 1992). Cependant, l'efficacité de l'intervention précoce a été documentée pour deux groupes d'enfants ayant des problèmes similaires à ceux rencontrés chez les jeunes avec le syndrome du X fragile : les enfants avec un retard d'acquisition du langage et les enfants autistes. Par ailleurs, l'objectif de ces programmes n'est pas seulement d'optimiser le développement des enfants, mais également de prévenir des déficiences secondaires (troubles du comportement aggravés par les problèmes de langage et de communication, par exemple), et d'offrir un support aux parents qui leur permette de faire face aux besoins particuliers de leurs enfants (Parry, 1992).

d'accompagnement indirect par semaine[20]. Comme l'essentiel de la prise en charge quotidienne de l'enfant est malgré tout assuré par les parents, ceux-ci ont également tous besoin d'information, de support (psychologique[21], de répit, ...) et d'aide pour l'orientation vers les services appropriés.

Au cours de la période préscolaire, des services d'ergothérapie, de physiothérapie, d'orthophonie et de psychologie sont souvent requis pour répondre aux besoins de l'enfant. L'intervention du psychologue comporte l'évaluation précise du développement cognitif et de l'adaptation comportementale des enfants. Cette évaluation est souvent compliquée par les difficultés d'attention et l'hyperactivité que certains enfants manifestent dès l'âge de trois ans. Parallèlement, leur difficulté à faire face à des situations nouvelles peut générer une telle timidité et anxiété que leurs performances peuvent être sous-estimées. Chaque enfant devrait, néanmoins, faire l'objet d'une évaluation précise et régulière de ses aptitudes en vue d'établir un plan de services adaptés. Les services d'orthophonie sont généralement requis précocement en raison du retard d'acquisition du langage, et, dans les cas les plus sévères, les services de physiothérapie peuvent être indiqués pour des difficultés motrices et alimentaires dès la première année de vie. Les services d'ergothérapie contribuent au développement moteur et à la stimulation des enfants. L'ensemble des professionnels impliqués contribuent aussi à encourager et former les parents à poursuivre eux-mêmes cette stimulation à domicile, par des exercices et des jeux appropriés.

Le type d'interventions préconisées en orthophonie comme en ergothérapie n'a pas été évalué pour le syndrome du X fragile spécifiquement, mais celles-ci ont été utilisées chez des enfants présentant des problèmes similaires (autisme ou retard de langage associé à un retard mental, par exemple) (Scharfenaker *et al.*, 1996 ; Abbedutto et Hagerman, 1997). Parmi les approches recommandées, notons l'importance accordée aux activités d'intégration sensorielle (*sensory integrative approaches)*[22] et à l'offre de services intégrés, sous forme de soins conjoints par plusieurs professionnels en rééducation fonctionnelle ou sous forme d'une concertation suivie[23] (Wilson *et al.*, 1994 ; Scharfenaker *et al.*, 1996).

Pendant la période scolaire également, chaque enfant devrait faire l'objet d'évaluations régulières de ses aptitudes de manière à lui proposer l'encadrement le mieux adapté à son développement cognitif et à son profil

[20] D'après une évaluation du Centre de Réadaptation de l'Estrie (CRE).

[21] Le mode de transmission héréditaire de ce syndrome crée un contexte psychologique particulier dont il faut tenir compte pour offrir un support familial adapté (Bailey et Nelson, 1995). Par ailleurs, le support psychosocial auprès des parents d'enfants présentant des troubles du comportement en plus d'une déficience intellectuelle est particulièrement important, étant donné que ces difficultés constituent une source de stress supplémentaire pour les parents et que les comportements mésadaptés sont un frein majeur à l'intégration scolaire et sociale (y compris ultérieurement en milieu de travail) (Bouchard *et al.*, 1996).

[22] Le recours à cette approche repose sur l'hypothèse que des difficultés d'intégration des stimuli sensoriels, mais aussi proprioceptifs et vestibulaires, peuvent être à la base des troubles de l'attention, qui influencent le développement cognitif, mais aussi de certains symptômes (hypersensibilité tactile, évitement du contact oculaire, comportement stéréotypés, etc.) affectant la communication et les habiletés sociales.

[23] L'avantage d'offrir des services intégrés est illustrée par les deux exemples suivants : 1) l'acquisition du langage nécessite un tonus adéquat du tronc et du cou ainsi qu'une motricité et une coordination suffisamment développées des muscles du visage; 2) le recours à certains mouvements rythmiques ou stimuli tactiles (profonds plutôt que superficiels) pourrait améliorer le débit verbal et la concentration des enfants et donc les préparer à divers autres apprentissages.

comportemental. S'il est clair que la majorité des garçons atteints ne pourront satisfaire aux exigences d'un curriculum régulier, il n'y a pas d'unanimité quant au type de cheminement scolaire à privilégier et celui-ci devrait sans doute dépendre des forces et faiblesses de chaque enfant. Quel que soit le cadre scolaire, les enfants atteints vont présenter à des degrés divers des difficultés d'apprentissage qui nécessiteront un accompagnement particulier, par des orthophonistes ou des éducateurs spécialisés selon les cas. Aucune étude rigoureuse n'a été conduite sur un nombre suffisant d'enfants avec ce syndrome pour démontrer quelles stratégies éducatives permettaient de favoriser le développement optimal de leurs aptitudes (Bailey et Nelson, 1995). Par contre, d'après l'expertise

Tableau 1.5 : Exemples d'adaptation des stratégies d'apprentissage et d'aménagements de l'environnement pouvant avoir un effet bénéfique selon les caractéristiques cognitives et comportementales des enfants avec le syndrome du X fragile

CARACTÉRISTIQUES COGNITIVES/ COMPORTEMENTALES	STRATÉGIES SUGGÉRÉES
Hypersensibilité aux stimuli sensoriels	Éviter les distractions visuelles et auditives Groupes restreints Ne pas imposer le contact oculaire Stabilisation posturale
Difficultés de concentration	Adaptation de la durée des activités Faire précéder les apprentissages par des activités calmantes ou d'intégration sensorielle
Problèmes de langage	Allouer plus de temps Éviter toute source d'anxiété
Difficultés avec nouveautés et transitions entre activités	Continuité du personnel Horaires réguliers, prévisibles Préparation des transitions entre les activités
Difficultés avec activités séquentielles	Instructions simples et concises Présentation globale des tâches et des objectifs
Difficultés d'abstraction et de généralisation	Adapter le curriculum en fonction d'activités simples et concrètes, relatives aux tâches quotidiennes
Problèmes de motricité fine	Recours à des aides techniques (calculatrices, ordinateurs, etc.)
Habiletés sur le plan de l'imitation et de la mémoire visuelle	Activités avec pairs pouvant servir de modèles sur le plan du langage et du comportement Associer indices visuels et auditifs

Source : inspiré de Wilson *et al.* (1994) et Scharfenaker *et al.*, (1996).

accumulée dans des centres spécialisés, il serait hautement souhaitable, en plus de l'offre de services spécialisés (orthophonie, ergothérapie, ou autre), de tenir compte des caractéristiques

développementales et comportementales propres au syndrome dans l'adaptation des stratégies d'apprentissage et d'aménager l'environnement des enfants en conséquence (Scharfenaker *et al.*, 1996). Le tableau 1.5 résume quelques recommandations formulées à cet effet.

Lorsque les enfants atteignent l'adolescence, de nouvelles préoccupations émergent quant à leur autonomie face aux activités quotidiennes, à leur préparation à la vie professionnelle et à leur participation à la vie sociale. De manière générale, les parents continuent à s'occuper de leurs enfants à l'âge adulte, mais l'hébergement peut devenir un problème si les parents ne sont plus en mesure de l'assurer. Diverses formes d'aide à la vie résidentielle sont alors envisageables[24].

Selon leur degré d'autonomie et leurs caractéristiques comportementales, les adultes peuvent être orientés vers différents programmes d'intégration à l'emploi[25].

[24] Les ressources résidentielles comprennent entre autres les foyers de groupe, les appartements supervisés et les familles d'accueil. On déplore par contre le peu de support au domicile familial.

[25] Une véritable intégration en milieu de travail n'est qu'exceptionnellement atteinte par les personnes présentant une déficience intellectuelle. Les troubles du comportement rendent cette intégration encore plus difficile (Ministère de l'Éducation du Québec, 1999b). Certaines personnes bénéficient de contrats d'intégration au travail subventionnés (OPHQ), mais ceux-ci débouchent rarement sur une intégration par la suite. D'autres accèdent à des stages en milieu de travail, supervisés ou non et pas toujours rémunérés. Enfin, un certain nombre fréquentent des ateliers protégés.

2. ASPECTS GÉNÉTIQUES DU SYNDROME

Il est maintenant bien établi que le syndrome du X fragile est lié à des mutations du gène FMR1 et que ce gène comporte la région identifiée comme un site fragile à l'analyse cytogénétique[26]. Différentes avenues de recherche convergentes ont contribué à ces découvertes et à la compréhension des mécanismes impliqués dans les mutations. Ces démarches complexes sont brièvement abordées à l'annexe I.

Le développement de tests moléculaires, permettant d'identifier les mutations chez les individus atteints et chez les porteurs asymptomatiques, et les connaissances portant sur la corrélation entre l'expression clinique (le phénotype) et la nature des mutations (le génotype) représentent une contribution majeure au conseil génétique. Néanmoins, les limites dans les connaissances actuelles ont tout de même un impact sur le conseil génétique, compliquant particulièrement les décisions dans le contexte du diagnostic prénatal.

2.1 LE GÈNE FMR1

Le gène FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1) a été identifié en 1991 (Verkerk, 1991). Il contient 17 exons (séquences codantes) et le site FRAXA est situé dans la partie non traduite du premier exon.

Le site fragile correspond en fait à une courte séquence d'ADN qui contient une répétition de triplets CGG (trinucléotides cytosine-guanine-guanine) en nombre variable. Quelques triplets AGG (adénine-guanine-guanine) sont disséminés au travers des triplets CGG. Ce site polymorphique contient habituellement entre 6 et 54 triplets (moyenne de 29 à 30 triplets), mais le nombre de répétitions peut aller jusqu'à quelques milliers chez des sujets présentant le syndrome du X fragile. Les allèles sont caractérisés par le nombre de répétitions, mais également par la présence ou l'absence de méthylation de cette région du gène. En effet, la méthylation de la répétition trinucléotidique elle-même et d'une séquence riche en dinucléotides cytosine-phosphate-guanine située à proximité de celle-ci jouerait un rôle dans l'expression du gène. Cette séquence, appelée l'îlot CpG[27], est normalement méthylée sur le chromosome X inactif chez la femme.

En plus de cette mutation, caractérisée par une expansion du nombre de triplets et maintenant connue sous le nom de mutation dynamique, quelques délétions et mutations ponctuelles sur le gène FMR1 ont été mises en évidence[28], mais celles-ci représentent probablement moins de 2 % des mutations du gène. Certaines d'entre elles sont de nouvelles mutations, alors que jusqu'à

[26] Pour une discussion un peu plus détaillée des aspects génétiques du syndrome, on peut se référer aux articles de Nussbaum et Ledbetter (1995), Brown (1996), de Vries *et al.* (1998b), Eichler et Nelson (1998), Kaufman *et al.* (1999).

[27] Cette séquence fait partie de la région du promoteur du gène qui est impliqué dans la régulation de l'expression du gène et donc dans la production de la protéine pour laquelle le gène code.

[28] Parmi les autres types de mutation décrits dans le gène FMR1, on note des mutations ponctuelles (De Boulle *et al.*, 1993 ; Lugenbeel *et al.*, 1995), une mutation d'épissage (Wang *et al.*, 1997), des délétions totales ou partielles et des mosaïques combinant délétion et mutation dynamique (Gedeon *et al.*, 1992; Wöhrle *et al.*, 1992; Tarleton *et al.*, 1993; Gu, *et al.* 1994; Meijer, *et al.*1994; Trottier *et al.*, 1994; van den Ouweland *et al.*, 1994; de Graaff *et al.*, 1995; Hirst *et al.*, 1995; Quan *et al.*, 1995; Mannermaa *et al.*, 1996; Milà *et al.*, 1996; Hammond *et al.*, 1997; Parvari *et al.*, 1999; Petek *et al.*, 1999; Garcia Arocena *et al.*, 2000).

présent toutes les mères d'enfants avec une mutation dynamique portaient aussi une expansion de la répétition trinucléotidique (Snow *et al.*, 1993 ; Reiss *et al.*, 1994).

2.2 Les mutations dynamiques

Les mutations dynamiques, d'abord documentées dans le syndrome du X fragile, sont maintenant reconnues comme une classe de mutations impliquée dans plusieurs affections héréditaires[29], comme la dystrophie myotonique de Steinert et la maladie de Huntington par exemple. La nature dynamique de ces mutations se traduit par des variations de la taille des allèles au cours des divisions cellulaires : l'instabilité méiotique expliquant le mode de transmission héréditaire particulier de ces maladies, et l'instabilité mitotique expliquant la proportion importante de mosaïques somatiques observées parmi les sujets atteints.

Pour le syndrome du X fragile, les allèles sont classés en trois catégories selon le nombre de répétitions qui les caractérisent et selon leur statut de méthylation (Tableau 2.1). Ainsi distingue-t-on les allèles normaux (contenant entre 6 et 54 triplets), des allèles prémutés (comprenant entre 55 et 199 triplets) et des mutations complètes (de plus de 200 répétitions trinucléotidiques). En réalité, on observe un chevauchement entre la taille des allèles prémutés et mutés et la distinction est donc établie principalement sur la base du statut de méthylation. Ce sont les mutations complètes qui sont méthylées et ce sont elles qui se traduisent par des signes cliniques de la maladie, alors que les personnes portant des prémutations sont essentiellement à risque de transmettre le syndrome à leur descendance.

Les allèles normaux sont transmis de façon stable entre générations, seules de petites variations de taille pouvant être observées. Il y a cependant une zone grise, dont les allèles comptent 45 à 54 répétitions et dont le comportement est moins bien connu[30]. Les prémutations sont instables (le nombre de répétitions pouvant augmenter, rarement diminuer) lors des méioses féminines de sorte qu'une prémutation peut se transformer en mutation complète lorsqu'elle est transmise d'une mère à ses enfants. Dans les familles atteintes, environ 70 à 80 % des prémutations subiront une expansion en mutation complète lors des transmissions mère-enfant (Fu *et al.*, 1991 ; Heitz *et al.*, 1992, Fisch *et al.*, 1995 ; Sherman *et al.*, 1996 ; Murray *et al.*, 1997), mais la probabilité d'expansion dépend de la taille de l'allèle prémuté (Fu *et al.*, 1991 ; Yu *et al.*, 1992 ; Heitz *et al.*, 1992 ; Snow *et al.*, 93). Lors des méioses masculines, les prémutations sont généralement transmises de façon plus stable[31] (Snow *et al.*, 1993). Les mutations complètes sont instables et présentent une tendance à s'accroître lors de chaque transmission d'une génération à l'autre (instabilité dite méiotique).

Les mutations complètes sont aussi instables lors des divisions cellulaires chez un même individu et

[29] Le rôle d'une mutation dynamique a maintenant été documenté dans au moins une douzaine de maladies héréditaires, surtout dans le domaine de la neurogénétique.

[30] Les allèles de la zone grise peuvent être légèrement instables, mais aucune transformation, en une seule génération, d'un allèle de moins de 55 répétitions en une mutation complète n'a été documentée (Hirst, 1995; Zhong *et al.*, 1996 ; Murray *et al.*, 1997).

[31] Une diminution de la taille de l'expansion a été notée dans environ 30 % des méioses masculines (Fisch *et al.*, 1995) et, contrairement aux méioses féminines, la probabilité pour les prémutations de s'accroître au cours des méioses masculines est inversement liée à la taille de la prémutation (Ashley-Koch *et al.*, 1998). Cette constatation et l'observation de prémutations dans le sperme d'hommes avec des mutations complètes ont conduit à l'hypothèse d'une sélection contre les spermatozoïdes portant une mutation complète.

cette instabilité dite mitotique entraîne une variation dans la taille des allèles entre lignées cellulaires. Cette hétérogénéité est d'autant plus marquée que les expansions sont importantes, mais elle est parfois observée dans le cas de grandes prémutations.

Tableau 2.1 : Tableau récapitulatif des principaux allèles du gène FMR1

	NOMBRE DE TRIPLETS	STATUT DE MÉTHYLATION
Allènes normaux	6 –54	-
Allèles dans la zone grise	45 – 54	-
Prémutations (PM)	55 – 200	-
Mutations complètes (FM)	> 200	+
Mosaïques alléliques	PM + FM	+ / -
Mosaïques de méthylation	> 200	+ / -

L'existence de deux types de mosaïques complique l'interprétation des analyses moléculaires. Les mosaïques alléliques résultent d'une instabilité mitotique et comportent à la fois des prémutations et des mutations complètes[32]. Une étude multicentrique a documenté ce type de mosaïque chez environ 12 à 15 % des mutations complètes chez les hommes et 6 à 7 % chez les femmes (Rousseau *et al.*, 1994). D'autres études ont fait état de taux nettement supérieurs (jusqu'à 40 %), ces divergences étant peut-être attribuables à des différences techniques au niveau des tests moléculaires (Snow *et al.*, 1993 ; Kaplan *et al.*, 1994 ; Nolin *et al.*, 1994 ; Youings *et al.*, 2000). Les mosaïques de méthylation correspondent à une variation du degré de méthylation d'une lignée cellulaire à l'autre chez certains individus présentant une mutation complète. La proportion des cellules dont la mutation est méthylée est très variable (0 à 95 % selon Steyaert *et al.*, 1996). Ce type de mosaïque est plus rare.

[32] Il existe également de rares cas de mosaïques alléliques comportant, en plus des mutations complètes, des allèles normaux (Snow *et al.*, 1993 ; van den Ouweland *et al.*, 1994; Rousseau *et al.*, 1994; Nolin *et al.*,1994; Haddad *et al.*, 1996; Milà *et al.*, 1996; Mingroni-Netto *et al.*, 1996; Perroni *et al.*, 1996; Orrico *et al.*, 1998; Schmucker et Seidel, 1999; Gold *et al.*, 2000) ou des délétions *(voir section 2.1)*.

2.3 Le produit du gène

Le gène FMR1 est traduit en une protéine appelée FMRP (*Fragile X Mental Retardation Protein*). Dans la plupart des tissus, cette protéine n'est présente qu'en quantité minime, alors qu'elle est plus aisément décelable dans le système nerveux central et les testicules. Le fait que le syndrome puisse résulter de mutations ponctuelles dans le gène FMR1 confirme que les manifestations cliniques résultent de l'absence de protéine FMRP fonctionnelle. Bien que le rôle de cette protéine n'ait pas encore été entièrement élucidé, des recherches récentes ont démontré sa présence dans le cytoplasme au niveau des des quantités variables de la protéine FMRP peuvent être décelées.

2.4 Corrélation phénotype/génotype

Les grandes lignes de la corrélation phénotype/ génotype sont bien documentées pour le syndrome du X fragile, mais il persiste des limites importantes aux connaissances actuelles qui ont un impact non négligeable sur la prédiction du phénotype à l'échelle individuelle.

L'expression clinique classique, telle que décrite à la section 1.3, découle de la présence d'une mutation complète. La quasi totalité des hommes porteurs d'une mutation complète présentent des éléments de ce tableau clinique, alors que les femmes ayant hérité d'une mutation complète ne manifestent un retard mental que dans environ 55 % des cas.

Une faible proportion d'hommes avec une mutation complète auraient cependant un quotient intellectuel dans les limites de la normale, soit supérieur à 70. Ces hommes, appelés «*high functioning males*», peuvent toutefois présenter des signes dysmorhiques ou des caractéristiques comportementales du syndrome (McConkie-Rosell *et al.*, 1993 ; Hagerman, 1994a ; Steyaert *et al.*, 1996 ; Merenstein *et al.*, 1996). Ils sont généralement porteurs de mosaïques alléliques ou de mosaïques de méthylation dont une majorité de cellules portent une mutation complète non méthylée (Hagerman, 1994a). En moyenne, les hommes avec des mosaïques, alléliques et de méthylation, auraient un quotient intellectuel supérieur à la moyenne rapportée pour ceux ayant une mutation complète totalement méthylée (tableau 2.2). Chez les garçons prépubères, les différences en fonction du type de mutation semblent moins marquées, le QI moyen pour une mutation complète totalement méthylée étant plus élevé (51,3 ; Min-Max : 30-80). La proportion de «*high functioning males*» parmi les porteurs de mutations complètes a été estimée, par Hagerman *et al.* (1994a), à 13 %. Cependant, cette étude comportait en majorité des garçons prépubères et une diminution substantielle du QI a été observée chez une majorité de ceux qui ont été évalués une seconde fois. Lors du suivi ultérieur de ce groupe, il semble que la proportion

ribosomes (Khandjian *et al.*, 1996), ce qui porte à croire qu'elle pourrait jouer un rôle au niveau de la synthèse des protéines.

En l'absence de méthylation de l'îlot CpG, c'est-à-dire en présence d'allèles normaux ou de prémutations, l'expression du gène se traduit par la synthèse de la protéine FMRP. Par contre, la mutation complète s'accompagne le plus souvent d'une méthylation totale de l'îlot CpG et d'une absence de production d'ARN messager (Pieretti *et al.*, 1991 ; Sutcliffe *et al.*, 1992) et donc de la protéine FMRP (Devys *et al.*, 1993 ; Verheij *et al.*, 1993). Dans les mosaïques de méthylation, comme dans les mosaïques alléliques,

de garçons ayant conservé jusqu'à l'adolescence ou l'âge adulte un QI supérieur à 70 soit tombée à 2,8 % (Hagerman, 1995)[33].

Chez les femmes avec une mutation complète, la prédiction du phénotype pose un problème nettement plus important, à cause de la variabilité des manifestations cliniques observée chez les filles porteuses de la mutation complète (Nussbaum et Ledbetter, 1995). Alors que l'on considère généralement qu'environ 55 % des sujets féminins qui ont une mutation complète auraient une déficience intellectuelle, ce chiffre ne traduit peut être pas l'ampleur réelle des problèmes rencontrés chez les femmes atteintes[34]. Approximativement 50 % d'entre elles auraient un QI inférieur à 70, mais un autre 20 % environ pourrait avoir un QI limite se situant entre 70 et 85 (de Vries *et al.*, 1996). Le QI moyen varie notablement d'une étude à l'autre, mais pourrait être de l'ordre de 75 à 85 (Bennetto et Pennington, 1996 ; de Vries *et al.*, 1996). Par ailleurs, les femmes avec une mutation complète, qui ont un quotient intellectuel normal, peuvent tout de même présenter des difficultés d'apprentissage (déficits d'attention), des troubles comportementaux (anxiété, impulsivité, comportements d'évitement) et des performances réduites pour certaines fonctions cognitives (fonctions exécutives) (Lachiewicz, 1995 ; Mazzocco, 2000).

---

[33] Comme le sous-diagnostic pourrait être plus marqué pour les « *high functioning males* » que pour les autres porteurs de mutations complètes, il s'avère difficile d'en estimer la prévalence exacte.

[34] Pour un aperçu de la fréquence des signes physiques et des caractéristiques comportementales, voir Riddle *et al.* (1998).

Tableau 2.2 : Quotient intellectuel chez les hommes atteints (> 12 ans) selon la nature de la mutation

NATURE DE LA MUTATION	N	QI MOYEN	MIN-MAX
Mutation complète totalement méthylée	51	41,2	15-66
Mosaïque allélique	17	60,1	40-92
Mosaïque de méthylation avec < 50 % de méthylation	4	88,2	73-100

Source : Merenstein *et al.* (1996).

On attribue cette variabilité d'expression et la moindre gravité du syndrome au fait que les femmes ont aussi un chromosome X ne portant pas la mutation. En effet, l'expression clinique semble liée à l'inactivation prépondérante du chromosome X portant l'allèle muté dans les organes cibles (Reiss *et al.*, 1995). Les résultats de l'ensemble des études portant sur les corrélations entre le ratio d'activation dans les leucocytes[35] et les signes cliniques ne concordent pas parfaitement (Murray *et al.*, 1997 ; Kaufman *et al.*, 1999). Des recherches sont aussi en cours sur l'expression de la protéine FMRP dans divers tissus et son lien avec l'expression clinique (Tassone *et al.*, 1999 ; Willemsen *et al.*, 1997b, 1999). À l'heure actuelle, aucune des deux méthodes n'est prête à être utilisée en clinique pour se prononcer sur le phénotype des femmes porteuses d'une mutation complète (Kaufman *et al.*, 1999). La difficulté de prédire l'atteinte chez les sujets féminins porteurs de la mutation complète demeure donc un problème important pour le conseil génétique et particulièrement pour les prises de décision lors d'un diagnostic prénatal.

Les porteurs de prémutations sont habituellement asymptomatiques, qu'il s'agisse de femmes ou des hommes normaux transmetteurs. Une association entre le statut de porteuse de la prémutation et une tendance à l'insuffisance ovarienne précoce a cependant été décrite dans certaines familles (Allingham-Hawkins *et al.*, 1999), mais le mécanisme pathologique sous-jacent demeure mystérieux. Plus récemment, la possibilité de manifestations frustreés (anxiété, difficultés d'apprentissage, déficit d'attention, tendances impulsives) chez une faible proportion de porteurs de la prémutation a été évoquée (Loesch *et al.*, 1994 ; Hagerman *et al.*, 1996 ; Murray *et al.*, 1996 ; Riddle *et al.*, 1998 ; Youings *et al.*, 2000), mais une controverse[36] persiste à cet

[35] Le phénomène d'inactivation d'un des deux chromosomes X survient aléatoirement durant le développement des embryons féminins. Comme des variations tissulaires dans les ratios d'inactivation du chromosome X ont été observées (Azofeifa *et al.*, 1996), le ratio d'activation dans les leucocytes, c'est-à-dire la proportion de ces cellules dont le chromosome actif porte le gène normal, ne reflète pas nécessairement la situation au niveau du système nerveux central.

[36] Cette controverse est alimentée par des publications récentes portant sur la production d'ARN messager et de la protéine FMRP chez les porteurs de prémutations. En 1995, Hagerman (1995) avançait l'hypothèse d'un continuum au niveau des manifestations physiques, cognitives et comportementales, liées à l'expression de la protéine FMRP et résultant des différentes caractéristiques

égard (Mazzocco *et al.*, 1997 ; Crawford *et al.*, 1999 ; Mazzocco, 2000).

moléculaires, dont la taille de l'expansion, le degré de méthylation, et le ratio d'inactivation du chromosome X.

2.5 La stabilité méiotique des allèles

La stabilité méiotique des allèles a fait l'objet de recherches dès la découverte des mutations dans le gène FMR1, étant donné que l'évaluation du risque d'expansion des prémutations en mutations complètes conditionne la nécessité de recourir au diagnostic prénatal. Pour les femmes porteuses de la prémutation, le risque de transmission du syndrome se compose du risque de transmission du gène muté (50 %) et du risque d'expansion de la prémutation à la mutation complète. Les prémutations de petite taille sont plus stables que les plus grandes dont le nombre de répétitions augmente en général lors de leur transmission à la génération suivante (Fu *et al.*, 1991 ; Heitz *et al.*, 1992 ; Snow *et al.*, 1993 ; Fisch *et al.*, 1995).

L'évaluation du risque d'expansion pour une prémutation donnée demeure tout de même difficile parce que le risque de passage de la prémutation à la mutation complète ne dépend pas seulement de la taille de la prémutation, mais aussi du nombre de triplet AGG insérés dans les segments de triplets CGG (Eichler *et al.*, 1994). Les triplets AGG stabiliseraient la séquence et le seuil critique pour l'expansion serait une suite ininterrompue de plus de 33 triplets CGG (Eichler *et al.*, 1994 ; Zhong *et al.*, 1996 ; Eichler et Nelson, 2000).

À partir de cinq études rétrospectives, Murray *et al.* (1997) ont procédé à une méta-analyse et élaboré un modèle de régression pour estimer la probabilité de l'expansion d'une prémutation maternelle en une mutation complète chez l'enfant à partir de la taille de la prémutation maternelle. Ces données[37], résumées au tableau 2.3, démontrent que le risque croît très rapide-

[37] Les données présentées au tableau 2.3 ne sont pas corrigées pour les biais de sélection potentiellement liés au recrutement des familles par l'intermédiaire de cas index.

ment et supportent la pratique usuelle de proposer un diagnostic prénatal chaque fois que l'analyse génotypique de la mère a documenté une prémutation. Une étude multicentrique prospective sur les probabilités d'expansion n'a jusqu'à présent pas encore suivi suffisamment de cas, par strate, pour préciser davantage ces probabilités et réduire la taille des intervalles de confiance autour de ces estimations[38].

Pour ce qui est des allèles qui font partie de la « zone grise »[39], on a documenté de rares cas d'instabilité intergénérationnelle[40] pour des allèles ayant de 46 à 54 répétitions (Reiss *et al.*, 1994), mais aucun allèle de moins de 55 répétitions ne s'est transformé en une mutation complète en une seule génération (Hirst, 1995 ; Zhong *et al.*, 1996 ; Murray *et al.*, 1997).

Enfin, les données disponibles sur les risques d'expansion sont basées sur des transmissions mère-enfant observées dans des familles avec une histoire familiale du syndrome. Or, une étude québécoise a démontré que la prévalence de la prémutation chez des femmes enceintes est de un sur 259 (intervalle de confiance à 95 % : 1/373 à

[38] Dans 83 cas de transmission d'un allèle maternel prémuté, une expansion en mutation complète a été observée chez l'enfant. Les probabilités d'expansion (et intervalles de confiance à 95 %) suivantes peuvent être calculées à partir des données : 0 % (0-50) pour les allèles de 50 à 59 triplets; 37 % (4-70) pour les allèles de 60 à 69 triplets ; 91 % (74-100) pour les allèles de 70 à 79 triplets ; 63 % (39-87) pour les allèles de 80 à 89 triplets ; et 98 % (93-100) pour les allèles maternels de plus de 90 triplets (Sherman *et al.*, 1996).

[39] Ces allèles qui comprennent entre 45 et 54 triplets représenteraient approximativement 1 à 2 % des allèles rencontrés dans la population (Snow *et al.*, 1993; Reiss *et al.*, 1994; Dawson *et al.*, 1995; Holden, 1995a; Brown *et al.*, 1996).

[40] Environ 50 % des allèles de la zone grise comprendraient des séquences ininterrompues de plus de 33 triplets (Zhong *et al.*, 1996).

Tableau 2.3 : Risque d'expansion d'une prémutation maternelle en mutation complète chez l'enfant, selon la taille de la prémutation maternelle

TAILLE DE LA PM MATERNELLE	RISQUE D'EXPANSION EN FM (%)	INTERVALLE DE CONFIANCE À 95 %
60	23	6 – 57
65	34	11 – 70
75	62	27 – 88
80	74	40 – 93
85	84	54 – 96
95	95	79 – 99
100	97	87 – 100
105	99	92 – 100

Source : Murray *et al.* (1997).

1/198)[41], en l'absence de sélection sur la base des antécédents familiaux (Rousseau *et al.*, 1995). De ce fait, des études sont en cours pour déterminer le risque d'expansion pour les femmes sans histoire familiale du syndrome, car ces données sont nécessaires pour estimer le risque de transformation lorsqu'on a identifié une prémutation de façon fortuite (épouse d'un homme normal transmetteur par exemple) et pour évaluer la pertinence de procéder à un dépistage plus systématique auprès de femmes à faible risque *(voir section 6.2)*.

2.6 Récapitulatif

Des progrès considérables ont été accomplis en quelques années au niveau de la connaissance du gène, de la mutation dynamique et de la protéine FMRP. Ces connaissances font sans doute du syndrome du X fragile la cause de retard mental la mieux connue (Kaufman *et al.*, 1999) et elles ont profondément modifié le diagnostic et le conseil génétique, tel que discuté dans les prochains chapitres. Par ailleurs, la distinction entre les différents types de mutation a permis une description plus fine du phénotype cognitif et comportemental, ce qui devrait conduire à des études plus rigoureuses des interventions pharmacologiques, éducatives et psychosociales au cours des prochaines années (Mazzocco, 2000). Cependant, plusieurs aspects touchant à la corrélation phénotype/génotype et à la stabilité des allèles n'ont pas encore été entièrement élucidés et constituent dans une certaine mesure des freins à une application optimale des

[41] Cette prévalence élevée pourrait être le résultat d'un effet fondateur (Sherman, 1995). Deux études préalables, portant sur des échantillons plus petits, avaient trouvé une prémutation chez une femme sur 197 (Snow *et al.*, 1993) et chez une femme sur 561 (Reiss *et al.*, 1994), respectivement.

connaissances dérivées de la génétique moléculaire à la pratique clinique.

3. LES CONTRIBUTIONS DE LA GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

Depuis la localisation du gène et l'identification de la mutation en 1991, l'analyse génotypique permet de poser un diagnostic chez les sujets symptomatiques, de préciser le statut de porteur de la mutation chez les membres de la famille d'un sujet atteint et, le cas échéant, de réaliser un diagnostic prénatal. L'analyse moléculaire a remplacé l'analyse cytogénétique qui ne permettait pas d'identifier les prémutations et donc les porteurs asymptomatiques du gène muté. La possibilité de caractériser avec précision le type de mutation a considérablement facilité le conseil génétique, comme nous le détaillons à la section 3.2. Les indications présidant à l'utilisation du test moléculaire à des fins diagnostiques font encore l'objet de quelques discussions, dont nous rendons compte à la section 3.3[42], avant de présenter, à la section 3.4, les protocoles du diagnostic moléculaire du point de vue des techniques utilisées. Nous nous attardons cependant tout d'abord au mode de transmission héréditaire du syndrome du X fragile, que la génétique moléculaire a permis d'élucider.

3.1 LA CONTRIBUTION DE LA GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE À LA COMPRÉHENSION DU MODE DE TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE

La génétique moléculaire a permis d'élucider en grande partie le mode de transmission énigmatique du syndrome. Rappelons que ce syndrome est transmis sur le mode dominant lié au chromosome X. Ce mode de transmission implique que le syndrome peut se manifester à partir du moment où la mutation complète est présente en un seul exemplaire et que les femmes comme les hommes peuvent donc être symptomatiques. Cependant, la pénétrance du syndrome est incomplète puisque jusqu'à 20 % des hommes et environ 65 % des femmes porteurs obligatoires ne manifestent pas de retard mental (Sherman *et al.*, 1985). L'expressivité en est variable aussi bien chez les hommes que chez les femmes, qui sont dans l'ensemble, moins sévèrement atteintes.

La distinction entre prémutations et mutations complètes est basée sur le nombre de répétitions trinucléotidiques mais surtout sur le statut de méthylation du gène FMR1. L'existence d'hommes et de femmes porteurs obligatoires et néanmoins asymptomatiques s'explique par le fait que ceux-ci sont porteurs de prémutations, non méthylées. L'étude plus poussée des mécanismes pathologiques suggère que la pénétrance du gène muté serait fonction du degré de méthylation du gène dans les tissus cibles et, chez les femmes, de l'inactivation du chromosome X porteur de la mutation. Quant à l'expressivité du syndrome, elle pourrait aussi être liée au degré de méthylation du gène muté qui conditionne la production de FMRP, mais une corrélation ferme n'a pu être établie à ce jour. La compréhension de la nature dynamique de la mutation et la distinction entre prémutations et mutations complètes, ainsi que l'étude de l'instabilité des allèles prémutés et mutés, ont également contribué à expliquer le phénomène d'anticipation et le paradoxe de Sherman.

Au sein d'une même famille, on retrouve des sujets avec des allèles normaux, des prémutations et des mutations complètes. Une femme présentant une prémutation a 50 % de chances de transmettre le gène muté à chacun de ses enfants,

[42] Par contre, les stratégies pouvant être déployées pour rejoindre les sujets atteints, d'une part, et les individus potentiellement porteurs, d'autre part, sont présentées aux sections 6.1 et 6.2 respectivement.

mais cette prémutation peut aussi se transformer en mutation complète à cette occasion. La probabilité avec laquelle cette transformation survient est d'au moins 10 à 20 % pour les plus petites prémutations et s'accroît avec la taille de la prémutation *(voir section 2.5)*. Une femme asymptomatique peut donc donner naissance à des enfants qui seront atteints par le syndrome du X fragile. Les hommes normaux transmetteurs transmettent leur prémutation à toutes leurs filles[43], qui, à leur tour, peuvent donner naissance à des enfants présentant la prémutation ou une mutation complète.

Les femmes ayant hérité d'une mutation complète ne sont symptomatiques que dans environ 55 % des cas et transmettront le gène muté à leur descendance avec une probabilité de 50 %. Ceci implique que leurs fils auront 50 % de chances d'être atteints du syndrome, alors que pour leurs filles cette probabilité se situe autour de 28 % (50 % de chances d'hériter du gène muté multiplié par 55 % de chances de manifester un retard mental si elles en ont hérité) (Fu *et al.*, 1991).

Le phénomène d'anticipation[44] s'explique par le fait que la taille des prémutations tend à augmenter au fil des générations, ce qui confère un risque accru de transformation en mutation complète dans les générations successives. La régression d'une mutation complète vers une prémutation étant un phénomène très rare, la probabilité d'observer plusieurs sujets atteints dans une même génération augmente d'une génération à l'autre, en l'absence de mesures préventives. Ce phénomène explique en outre que le syndrome peut faire son apparition dans des familles sans histoire familiale de retard mental, même si aucune mutation *de novo* n'a été documentée à ce jour.

Le paradoxe de Sherman provient du fait que les femmes asymptomatiques mais porteuses obligatoires de la mutation constituent en réalité un groupe hétérogène, comprenant des femmes ayant une prémutation et d'autres ayant une mutation complète. Les chances qu'ont ces deux groupes de femmes d'avoir des enfants symptomatiques sont fort différentes. Les mères d'hommes normaux transmetteurs sont obligatoirement porteuses d'une prémutation, alors que les mères d'enfants atteints peuvent être porteuses de mutations complètes ou de prémutations. Les premières auront donc en moyenne moins d'enfants atteints que les secondes.

En somme, la caractérisation des types de mutation du gène FMR1 a contribué à éclaircir les particularités du mode de transmission héréditaire du syndrome qui cadraient mal avec un mode de transmission dominant lié à l'X, dont l'existence d'hommes et de femmes porteurs obligatoires et néanmoins asymptomatiques, le phénomène d'anticipation et le paradoxe de Sherman. Les recherches se poursuivent pour tenter de mieux expliciter les mécanismes sous-jacents à l'expressivité et à la pénétrance ainsi qu'à l'instabilité des allèles mutés.

3.2 LA CONTRIBUTION DE L'ANALYSE MOLÉCULAIRE AU CONSEIL GÉNÉTIQUE

[43] Toutefois, dernièrement, quelques cas de transmission de mutations complètes par des hommes normaux transmetteurs à leurs filles ont été décrits (Brown *et al.*, 1995; Ventura *et al.*, 1999; Lazarou *et al.*, 1999; Bridge *et al.*, 1999), soulevant de nouvelles questions quant aux indications de recours au diagnostic prénatal *(voir section 6.1.2)*.

[44] Par phénomène d'anticipation, nous entendons ici qu'au fil des générations successives se manifeste une pénétrance accrue (une proportion plus importante de sujets symptomatiques) et non pas une expressivité accrue du syndrome (une sévérité plus marquée des symptômes), comme c'est le cas pour d'autres maladies causées par des mutations dynamiques, telle que la dystrophie myotonique de Steinert.

Au-delà de la compréhension du mode de transmission héréditaire, la contribution majeure de la génétique moléculaire du syndrome du X fragile a été le développement d'analyses moléculaires directes permettant non seulement la confirmation du diagnostic des sujets atteints, mais également l'identification des sujets porteurs asymptomatiques, soit dans les familles affectées, soit dans des populations à risque. Ces analyses directes ont notablement modifié la portée du conseil génétique.

3.2.1 L'approche de la génétique médicale et l'encadrement des pratiques

Étant donnée la complexité de la transmission et de l'expression du syndrome du X fragile, ainsi que des situations et des choix difficiles auxquels les individus touchés sont confrontés, les pratiques de diagnostic et de dépistage doivent être réalisées par des professionnels compétents et suffisamment qualifiés pour pouvoir communiquer toutes les informations requises et répondre aux questions et besoins des individus auxquels les tests sont proposés. Pour venir en aide à ces individus ou ces familles de manière adéquate, il est nécessaire d'avoir une approche intégrant à la fois des compétences sur le plan technique et médical et les habilités requises pour faire face aux problèmes psychologiques et éthiques du diagnostic génétique.

L'approche élaborée par la génétique médicale, reposant sur le conseil génétique, est sans doute le cadre le plus adéquat pour répondre à cette tâche complexe. Les standards de pratique, élaborés par les professionnels de la génétique, tiennent compte des principes fondamentaux de l'éthique médicale, tout en y ajoutant des principes reliés aux particularités de la nature familiale de l'information génétique et des décisions reproductives qui en découlent (Wertz et Fletcher, 1989 ; Caulfield *et al.*, 1995). Ces standards ont été repris par de nombreuses déclarations et lignes directrices nationales et internationales visant à encadrer plus généralement l'utilisation des tests génétiques. Ces lignes directrices sont d'autant plus importantes que se multiplient les contextes dans lesquels les tests moléculaires peuvent être offerts. Le syndrome du X fragile constitue un exemple de la diffusion de cette technologie dans diverses spécialités médicales, étant donné que le bilan diagnostique peut être initié pour plusieurs symptômes et donc par divers professionnels. Comme le conseil génétique est une pratique traditionnellement associée à la génétique médicale, le respect des standards de pratique n'est pas chose acquise dans chacune de ces spécialités.

L'offre d'un test moléculaire devrait être assortie d'un conseil génétique pour :

a) évaluer le risque de transmission de la maladie au sein d'une famille en intégrant à l'étude de l'arbre généalogique, les résultats des examens cliniques et de laboratoire ;

b) transmettre de manière appropriée, l'information sur la maladie et les possibilités d'intervention en expliquant la nature et le pronostic de la maladie, les moyens diagnostiques et thérapeutiques disponibles et leurs limites, les risques de transmission aux générations suivantes et les moyens d'éviter la récurrence de la maladie, tout en tenant compte du niveau de compréhension de l'individu ou du couple ;

c) soutenir l'individu ou le couple dans le processus de prise de décision et dans la réalisation de ses choix ;

d) maintenir un contact prolongé avec les familles pour pouvoir répondre à la demande de chaque nouveau membre prêt à recevoir l'information génétique et des couples désireux de se reproduire.

Ces activités doivent s'exercer conformément aux principes éthiques fondamentaux que sont le respect de la dignité et de l'autonomie de la personne, le droit à une information complète et à la confidentialité absolue, la bienfaisance, la non-malfaisance et la justice, principes aussi inhérents à la déontologie médicale (WHO, 1998). Des normes de pratique spécifiques au conseil génétique visent à assurer que la participation au conseil génétique soit volontaire, que celui-ci soit réalisé de manière non directive, en favorisant une communication des informations à un niveau approprié pour le patient, en fournissant le soutien nécessaire à la prise de décision et en soutenant les individus dans leurs choix. Les obligations des généticiens ne se limitent pas au diagnostic et au traitement, mais au fait de ne pas abandonner le patient et sa famille, en assurant la surveillance, le suivi et l'orientation vers les services appropriés (Sharpe, 1996).

La déficience intellectuelle associée au syndrome du X fragile soulève des enjeux éthiques additionnels, comme la stigmatisation associée au retard mental, et entraîne des difficultés supplémentaires au niveau du conseil génétique, comme la prise de décision en présence de facultés cognitives réduites (Nuffield, 1998). La compréhension de l'information, déjà très complexe, sur le mode de transmission et sur l'impact du syndrome peut être compliquée par les réactions psychologiques de déni, culpabilité, colère, perte de l'estime de soi, dépression qui surviennent souvent à l'annonce d'un diagnostic de déficience intellectuelle dans la famille (Partington, 1986). Cette situation nécessite une ouverture face aux problèmes et aux besoins spécifiques des individus appartenant à une famille touchée par le syndrome (Staley-Gane, 1996). Le conseil génétique doit parfois être offert à des femmes porteuses qui ont des facultés cognitives réduites, ce qui demande un support supplémentaire d'aide à la décision pouvant impliquer d'autres membres de la famille (Watkins *et al.*, 1989 ; de Vries *et al.*, 1999b).

La charge émotive liée à l'annonce d'une telle déficience chez son enfant et le potentiel important de stigmatisation qui y est associée ont un impact significatif sur les familles. Cet impact peut se faire sentir sur le plan psychologique, sur le plan de la dynamique et de la qualité de vie familiales, et sur le plan de la dissémination des informations pertinentes aux membres de la famille élargie qui sont à risque (Cronister, 1996 ; McConkie-Rosell *et al.*, 1995 ; van Rijn *et al.*, 1997). Lorsque la dissémination aux membres de la famille pose problème, le médecin ou conseiller génétique fait face à un conflit entre l'obligation de respecter la confidentialité et celle de bienfaisance envers les apparentés. Les conditions acceptables pour le bris de confidentialité font d'ailleurs encore l'objet de vifs débats. En outre, l'évolution rapide des connaissances concernant le syndrome du X fragile, comme pour bien d'autres conditions héréditaires, fait que la mise à jour des informations fournies aux familles serait souhaitable, mais constitue toutefois un aspect de la pratique clinique relativement lourd sur le plan logistique.

Malgré les difficultés inhérentes à cette tâche délicate et complexe, la génétique moléculaire du syndrome du X fragile a grandement facilité le conseil génétique des individus concernés par le syndrome. Cette contribution s'apprécie différemment selon qu'il y a ou non des antécédents familiaux du syndrome. Deux situations peuvent ainsi être distinguées : le conseil génétique des membres d'une famille touchée par le syndrome et le conseil génétique des couples dont le risque *a priori* est faible. Dans le premier cas, le conseil génétique

s'adresse soit aux parents d'un sujet atteint, soit aux apparentés à risque.

3.2.2 Le conseil génétique des membres d'une famille touchée par le syndrome

En général, dans la pratique clinique, la présence du syndrome du X fragile au sein d'une famille est confirmée soit par le diagnostic moléculaire du syndrome chez un sujet symptomatique, soit par l'établissement du statut de porteur chez une femme en âge de procréer qui présente une histoire familiale de retard mental ou d'autres indications associées au syndrome.

La confirmation du diagnostic chez un sujet symptomatique comporte des bénéfices directs pour cette personne, des bénéfices indirects pour la famille nucléaire, ainsi que des bénéfices directs pour la famille nucléaire et élargie, liés à l'obtention d'un conseil génétique et à l'établissement, dans le cadre d'un dépistage familial en cascade, de leur statut génotypique. Avec les analyses moléculaires, ce statut génotypique peut être établi avec certitude, alors que l'analyse cytogénétique comportait une marge d'erreur non négligeable. La détermination précise du type de mutation ne confirme ou n'infirme pas seulement l'existence d'un risque pour la descendance, mais permet d'apprécier avec davantage de précision la probabilité de transmettre le syndrome.

L'impact escompté par l'établissement d'un diagnostic précis chez les sujets atteints est une prise en charge appropriée, tant du point de vue médical, que psychosocial et éducatif. L'anxiété des parents est réduite par l'identification de la source du problème et par l'orientation vers des ressources appropriées (Carmichael *et al.*, 1999 ; Roy *et al.*, 1995). Par ailleurs, l'évaluation plus complète de la famille nucléaire permet de vérifier le statut génotypique des autres enfants et de les informer du risque de récurrence du syndrome pour promouvoir des choix reproductifs éclairés. Puisque la mère a déjà donné naissance à un enfant atteint, elle est obligatoirement porteuse d'une prémutation ou d'une mutation complète et, dans les deux cas, le risque de transmission maternelle du syndrome est élevé. Diverses options en matière de planification familiale peuvent alors être discutées, en tenant compte de l'expérience des parents, de leurs valeurs et de leur perception du risque. On peut être amené à proposer le diagnostic prénatal si cela s'avère pertinent. À cet égard, la contribution des tests moléculaires est majeure car ils réduisent considérablement l'incertitude qui prévalait avec le test cytogénétique. En précisant le type de mutation chez la mère et chez le fœtus, des options autrefois envisagées, telles que la décision de ne plus avoir d'enfants ou celle de se limiter à avoir des filles ne sachant pas si elles sont ou non atteintes (Partington, 1986), peuvent dorénavant être mises de côté au profit de décisions mieux informées[45], tout en correspondant aux valeurs des couples concernés. Le conseil génétique vise aussi à informer les parents du sujet atteint (sujet index) des risques que court la famille élargie, compte tenu du mode particulier de transmission et d'expression du syndrome. Les frères et sœurs de la mère du sujet index qui le demandent, peuvent alors bénéficier du conseil génétique et d'un dépistage. Ce dépistage des porteurs est effectué dans le but

[45] À titre d'exemple, une étude rétrospective de 1981 à 1992, couvrant trois formes de tests diagnostiques (cytogénétique, analyse de liaison et analyse directe de la mutation) disponibles pour le conseil génétique a montré qu'au cours de cette période, plus du tiers des femmes porteuses (11 sur 27) ont vu leur risque se modifier, impliquant pour certaines de subir une réversion de leur stérilisation (Curtis *et al.*, 1994). Depuis que le diagnostic moléculaire (analyse directe de la mutation) est reconnu comme « *gold standard* » (Oostra *et al.*, 1993), le statut de porteur est désormais clairement établi, ce qui évite de recourir à des mesures drastiques dans un contexte de grande incertitude.

d'identifier les sujets à risque de transmettre le syndrome à leur descendance. Enfin, un dépistage familial plus élargi est également possible, en précisant le statut des grands-parents maternels du sujet index, ce qui permet de cibler la branche collatérale de la famille qui doit faire l'objet du dépistage. Les couples à risque en âge de procréer peuvent ainsi avoir des enfants exempts du syndrome, s'ils le souhaitent. Cependant, cette pratique n'est possible que si les parents du sujet index communiquent l'information en temps opportun aux apparentés. Or, pour le syndrome du X fragile particulièrement, des problèmes de communication entre les membres des familles touchées ont été documentés *(voir section 7.1.2)*, de sorte qu'une discussion de ces difficultés est justifiée lors du conseil génétique auprès des parents du sujet index (McConkie-Rosell *et al.*, 1995).

Lorsque le sujet index est une femme en âge de procréer qui présente une histoire familiale de retard mental, le test moléculaire permet dorénavant de déterminer directement le statut génotypique et d'établir le risque de transmission maternelle, sans qu'il soit nécessaire de recueillir autant d'informations sur le sujet atteint de retard mental et sur ses parents (Simonoff, 1998). Cette possibilité peut s'avérer un avantage certain lorsque ces derniers sont non disponibles, lorsque la communication sur ce sujet est difficile entre les apparentés ou lorsque ceux-ci sont éloignés et ont gardé peu de contact.

3.2.3 Le conseil génétique des couples à risque faible

Les tests moléculaires ouvrent la voie au dépistage prospectif des porteurs asymptomatiques, dont le risque est faible *a priori*. À l'heure actuelle, cette approche n'est cependant pas intégrée à la pratique clinique[46] et, hormis quelques projets de recherche ou projets pilotes de dépistage des femmes enceintes, peu d'expérience a été rapportée dans la littérature pour cette approche et il persiste des problèmes scientifiques, logistiques et éthiques non résolus (Fryns, 1995).

Néanmoins, si une prémutation était identifiée chez une femme qui n'a pas *a priori* un risque élevé, le conseil génétique viserait, d'une part, à expliquer la nature du syndrome et l'impact du résultat des tests pour elle et pour sa famille et, d'autre part, à préciser le risque de transmission du syndrome à sa descendance[47]. Par contre, les praticiens doivent composer avec la surprise et l'anxiété créées par les résultats du test et on ne peut compter, dans ces circonstances, sur les bénéfices liés à l'établissement d'un diagnostic précis chez un sujet symptomatique. Le dépistage chez les femmes à risque faible comporte toutefois un bénéfice important, car il donne au couple la possibilité d'éviter la naissance d'un enfant atteint et permet d'informer les apparentés de l'existence d'un risque élevé dans leur fratrie. Cette contribution spécifique des tests moléculaires est d'autant plus appréciable que la taille des familles est de plus en plus restreinte, que l'expression du syndrome obéit à un phénomène d'anticipation et que la nature progressive des manifestations du syndrome rend difficile la reconnaissance en

[46] L'utilité, la faisabilité et l'acceptabilité des stratégies de dépistage des porteurs asymptomatiques seront discutées de manière approfondie au chapitre 6 afin d'évaluer l'opportunité de promouvoir de telles stratégies. Pour le moment, nous décrivons quelle est, en théorie, la contribution de la génétique moléculaire au conseil génétique si celui-ci était dispensé dans ce contexte.

[47] L'évaluation du risque de transmission repose sur des données issues de familles avec au moins un cas index du syndrome et les risques de transmission en l'absence d'histoire familiale font l'objet de recherches mais n'ont pas encore été bien documentés.

temps opportun d'un risque élevé pour ces couples.

3.2.4 Les problèmes résiduels

Si, grâce aux développements de la génétique moléculaire du syndrome, le conseil génétique peut désormais compter sur une meilleure compréhension du mode de transmission du syndrome et sur la précision du type de mutation, il persiste des problèmes qui découlent d'une connaissance incomplète des mécanismes pathologiques des mutations. Ces lacunes au niveau des connaissances touchent essentiellement a) la prédiction du phénotype et b) l'évaluation du risque d'expansion des prémutations lors de la transmission héréditaire maternelle[48]. Ces lacunes retentissent sur le conseil génétique, puisqu'elles compliquent la détermination du risque pour la descendance et la prise de décision lors du diagnostic prénatal.

a) *Corrélation génotype/phénotype et prédiction du pronostic*

Comme on l'a mentionné à la section 2.4, la corrélation génotype/phénotype est bien établie dans ses grandes lignes, mais elle comporte des inconnues dans les situations suivantes : chez les sujets masculins présentant une mosaïque allélique ou de méthylation[49], qui comptent pour 15 à 20 % des individus avec une mutation complète, et chez les filles porteuses de la mutation complète, à cause de la variabilité des manifestations cliniques observée chez ces dernières (Nussbaum et Ledbetter, 1995). Ces lacunes dans les connaissances font qu'il est particulièrement difficile de prédire le phénotype de ces sujets, puisque nous ne disposons pas actuellement d'outils validés[50] pour faire des prédictions individuelles. Les futurs parents souscrivant à un dépistage prénatal doivent être avertis des décisions difficiles auxquelles ils pourraient être confrontés advenant un résultat teinté d'incertitude.

La principale difficulté concerne la décision à laquelle sont confrontés les couples lorsque le diagnostic prénatal révèle une mutation complète chez un fœtus féminin, puisqu'il est alors impossible de se prononcer avec certitude sur la présence et le degré de l'atteinte intellectuelle. La probabilité que l'enfant développe une déficience intellectuelle au moins légère est néanmoins de plus de 50 %[51]. Ces difficultés doivent être discutées préalablement à l'administration des tests, pour permettre aux couples de prendre des décisions éclairées à toutes les étapes de la consultation. De plus, un support doit être fourni aux couples confrontés à ces décisions difficiles non seulement à l'étape de la décision, mais

[48] L'étude de la stabilité des allèles lors des méioses masculines présentait jusqu'à présent un intérêt d'ordre essentiellement scientifique *(voir note 31 de bas de page à la section 2.2)*, mais cette situation pourrait changer avec la description de rares cas de transmission père-fille d'une mutation complète *(voir section 6.1.2 et note 43 de bas de page à la section 3.1)*.

[49] Rappelons que les individus qui présentent une mosaïque allélique ou de méthylation semblent, en moyenne, moins sévèrement atteints sur le plan intellectuel et une proportion d'entre eux, les *« high functioning males »* ont même un QI supérieur à 70.

[50] La mesure de la proportion d'allèles prémutés et de la proportion d'allèles mutés méthylés représentent des outils de recherche intéressants pour les mosaïques alléliques et de méthylation respectivement, de même que le ratio d'inactivation du chromosome X pour les femmes, mais les études de corrélation avec le niveau intellectuel ont donné des résultats contradictoires (Murray *et al.*, 1997). Quant à l'étude de l'expression de la protéine FMRP, elle n'a pas encore permis d'expliquer l'ensemble du spectre clinique rencontré chez les hommes avec des mosaïques et chez les femmes porteuses de mutations complètes (Kaufman *et al.*, 1999).

[51] Il ne faut pas perdre de vue cependant que des décisions similaires se prenaient, avant que les tests moléculaires ne soient disponibles, sur la base d'un risque de retard mental estimé à 30 % pour un fœtus féminin.

également par la suite, que leur décision ait été d'interrompre ou de poursuivre la grossesse. Dans ce dernier cas, l'incertitude quant au pronostic peut persister longtemps en raison de l'apparition progressive des symptômes, ce qui peut avoir un impact psychologique chronique sur les parents.

b) *La stabilité des allèles et le risque d'expansion des prémutations*

Les données recueillies à partir des transmissions mère-enfant de l'expansion trinucléotidique au sein des familles concernées par le syndrome du X fragile permettent d'évaluer, de manière statistique et non individuelle, la probabilité d'expansion d'une prémutation donnée sur la base de sa taille. Puisque ce risque est d'au moins 10 à 20 %, on considère habituellement qu'un diagnostic prénatal est justifié quelle que soit la taille de la prémutation. Pour ce qui est des allèles situés dans la zone grise, il n'y a pas formellement d'indication pour recourir au dépistage prénatal. Certains auteurs suggèrent tout de même d'étudier la stabilité de ces allèles dans la famille (Snow *et al.*, 1993). Un suivi de certaines familles pourrait être souhaitable, mais cela pose le problème de la gestion, à long terme, d'une information confidentielle et potentiellement anxiogène.

Par contre, les données disponibles ne s'appliquent pas nécessairement en l'absence d'histoire familiale de retard mental, mais des recherches en cours portent sur ces questions. Ces données sont essentielles dans l'éventualité où un dépistage auprès des femmes enceintes serait envisagé. Une ligne de conduite devrait alors aussi être adoptée pour les femmes présentant un allèle dans la zone grise. Dans une étude pilote finlandaise de dépistage anténatal, ces femmes avaient la possibilité de recourir au dépistage prénatal, sur demande (Ryynanen *et al.*, 1999).

3.2.5 Récapitulatif

La contribution de la génétique moléculaire du syndrome du X fragile au conseil génétique est très substantielle. L'analyse moléculaire du gène FMR1 établit clairement le diagnostic du syndrome chez les individus atteints, identifie les individus à risque en confirmant ou infirmant la présence du gène muté chez les apparentés asymptomatiques et précise le type de mutation, ce qui permet d'estimer le risque de transmission du syndrome.

Dans les familles où le syndrome du X fragile est clairement établi et connu des apparentés, les tests moléculaires sont en mesure de rassurer les personnes qui vivaient l'anxiété de leur hérédité familiale et pour lesquelles le risque s'avère négligeable. Ceux qui se trouvent porteurs d'une prémutation ou d'une mutation complète peuvent bénéficier d'un conseil génétique s'appuyant sur une évaluation, beaucoup plus précise que par le passé, du risque de transmission du syndrome.

Enfin, puisque la détermination du statut de porteur est établie sur la base du génotype plutôt que sur le risque empirique issu de l'analyse généalogique, une femme enceinte avec une histoire familiale de retard mental ou du syndrome du X fragile dispose dorénavant de données plus précises sur lesquelles prendre la décision de recourir ou non au diagnostic prénatal.

Néanmoins plusieurs aspects liés aux mécanismes pathologiques des mutations n'ont pas été résolus et ceux-ci ont un impact sur le conseil génétique et les choix reproductifs. L'ensemble de ces incertitudes, et les difficultés qui en

découlent, doivent être clairement expliquées aux couples lors du conseil génétique pour permettre à ces derniers de s'appuyer sur une information probante, complète et à jour au moment de prendre leurs décisions.

3.3 Les indications diagnostiques

Étant donné l'absence de signe clinique pathognomonique du syndrome du X fragile et sa présentation clinique variable, différentes indications pour la réalisation du test moléculaire peuvent être envisagées. Comme les symptômes deviennent plus évidents avec l'âge, le recours à des indications restreintes, tel que les signes morphologiques ou le retard mental[52], conduisent à un diagnostic plus tardif et probablement moins exhaustif que l'utilisation de signes d'appel moins évocateurs mais plus précoces, comme des difficultés d'apprentissage, un retard d'acquisition du langage ou des troubles du comportement. Par ailleurs, étant donné la nature dynamique de la mutation, la maladie survient relativement fréquemment en l'absence d'histoire familiale connue de retard mental[53]. Le caractère familial du retard mental ne devrait donc pas constituer un critère indispensable pour l'indication diagnostique, sinon cela limiterait indûment l'identification du syndrome.

3.3.1 Les lignes directrices

Les indications pour la demande du test diagnostique font l'objet de lignes directrices *(voir annexe III)* émises par le Collège américain des généticiens médicaux (ACMG, 1994) et par le Collège américain des obstétriciens et gynécologues (ACOG, 1996). Ces associations s'entendent sur le fait que tout enfant présentant un retard de développement et tout individu présentant un retard mental d'étiologie inconnue devraient être référés pour un bilan génétique incluant un caryotype[54] et le test moléculaire pour le syndrome du X fragile. L'ACMG souligne que l'indication est d'autant plus pertinente qu'il y a des signes morphologiques évocateurs ou une histoire familiale de X fragile ou de retard mental. Par ailleurs, l'ACMG, mais non l'ACOG, propose d'avoir également recours aux tests pour exclure le syndrome du X fragile chez tout enfant présentant des signes d'autisme.

3.3.2 Le bilan diagnostique pour retard de développement ou retard mental

Dans la littérature récente, divers types d'études ont révélé les lacunes du bilan diagnostique dont bénéficient les enfants avec retard de développement ou retard mental (Magnay *et al.*, 1996 ; Gringras *et al.*, 1998). Plusieurs auteurs et comités se sont penchés sur les protocoles diagnostiques les plus appropriés. Ils soulignent qu'avec des bilans plus poussés une proportion nettement plus importante d'enfants avec retard de développement ou retard mental pourraient bénéficier d'un diagnostic étiologique[55],

[52] Les signes morphologiques et le retard mental sont les signes cliniques qui ont servi à caractériser le syndrome au départ, alors que l'association avec les troubles du langage ou du comportement n'a été décrite que plus tardivement et a fait l'objet de moins d'études.

[53] Les auteurs de deux séries cliniques rapportent qu'environ 35 % des sujets atteints n'avaient pas d'histoire familiale connue de retard mental (Mornet et Simon-Bouy, 1996; Cossée *et al.*, 1997). Cette proportion dépend cependant des indications retenues par les prescripteurs de tests.

[54] Nous faisons référence ici au caryotype usuel et non à l'analyse cytogénétique particulière destinée à mettre en évidence des sites fragiles. Plusieurs études ont démontré que les anomalies chromosomiques sont aussi sinon plus fréquentes que le syndrome du X fragile parmi les enfants référés pour le test du X fragile (Hagerman *et al.*, 1988 ; Voullaire *et al.*, 1989 ; Turner *et al.*, 1992 ; Dewald *et al.*, 1992 ; Jenkins *et al.*, 1992 ; van den Ouweland *et al.*, 1994; Howard-Peebles *et al.*, 1995 ; Marini *et al.*, 1997).

[55] Néanmoins, chez 20 à 35 % des enfants un diagnostic étiologique ne pourra être établi malgré un bilan exhaustif.

conduisant le plus souvent à un conseil génétique plus précis pour la famille (Curry *et al.*, 1997 ; Majnemar et Shevell, 1995 ; Battaglia *et al.*, 1999 ; Stromme *et al.*, 2000). Une conférence de consensus organisée par le Collège américain des généticiens médicaux (octobre 1995) portant sur le bilan clinique et diagnostique des sujets atteints de retard mental statuait que, en l'absence d'étiologie connue, l'analyse moléculaire pour exclure le syndrome du X fragile était indiquée dans la majorité des cas (Curry *et al.*, 1997). Il serait logique que, dans le contexte de services cliniques répondant à la demande des familles[56], le test pour le X fragile s'inscrive dans ces efforts d'amélioration et de standardisation de la démarche diagnostique pour le retard de développement et le retard mental.

Puisque le retard mental comporte non seulement un déficit du fonctionnement cognitif, mais se traduit également par des limitations du fonctionnement adaptatif des individus atteints dans leur environnement social[57], le bilan étiologique devrait être complété, dès l'enfance, par un bilan exhaustif des habiletés cognitives et adaptatives[58]. Ce type de bilan est indispensable, et devrait être révisé périodiquement, si on souhaite individualiser les interventions sociales et éducatives en les adaptant aux forces et faiblesses de chacun.

3.3.3 L'élargissement des indications

Étant donné l'apparition insidieuse et la variabilité des premières manifestations du syndrome, il n'est sans doute pas souhaitable que l'usage du test moléculaire soit restreint aux seules indications du retard mental ou du retard de développement. L'élargissement des indications aux enfants présentant des signes cliniques plus frustes, tels que les retards de langage, les troubles de l'attention, les tendances autistiques, ou les difficultés d'apprentissage[59] vise à établir le diagnostic plus tôt (pour que les familles accèdent plus rapidement aux services requis) et à identifier une plus large proportion des sujets atteints (pour faire bénéficier davantage de familles du conseil génétique).

Cependant, relativement peu d'études appuient de façon convaincante le recours systématique aux tests pour des enfants présentant ces signes cliniques isolément, c'est-à-dire en l'absence de retard mental *(voir section 6.1.1 et 6.1.3)*. Il serait souhaitable que d'autres études poursuivent l'évaluation du rendement des analyses moléculaires pour ces indications élargies et que les associations professionnelles rajustent leurs recommandations en fonction des résultats. Si, dans le cadre de la pratique clinique, il est admis que la pertinence de recourir au test diagnostique puisse être examinée au cas par cas en tenant compte de l'ensemble du tableau clinique, le recours à des stratégies proactives de diagnostic et de dépistage des porteurs sur la base d'indications élargies ne peut, par contre, être envisagée en l'absence d'une évaluation plus poussée.

En élargissant les indications diagnostiques, le nombre total de tests demandés et la proportion de tests négatifs risquent d'augmenter ce qui peut poser un problème logistique puisque les tests validés sont peu adaptés à une utilisation à grande échelle. Ces difficultés logistiques et le souci de limiter les tests inutiles ont poussé certains chercheurs à enrichir leur échantillon en effectuant une présélection à l'aide de critères cliniques supplémentaires. L'utilisation de ces

[56] À l'exclusion des stratégies de diagnostic et de dépistage plus proactives.
[57] Voir section 1.3.1.
[58] Pour une discussion du concept d'habiletés adaptatives et de leur mesure, voir Dykens (1995).
[59] La définition des difficultés d'apprentissage pose des problèmes, dont nous discutons dans la section 6.1.3.

critères de présélection sous forme d'échelles ne semble cependant pas faire consensus.

3.3.4 Les échelles de présélection

Plusieurs auteurs ont proposé des échelles (*checklists*) basées sur 5 à 17 critères physiques et comportementaux destinés à servir d'outils de dépistage en vue de réduire le nombre de tests effectués tout en améliorant le rendement (taux de positivité) des stratégies de dépistage proactives (Hagerman *et al.*, 1991 ; Butler *et al.*, 1991 ; Laing *et al.*, 1991 ; Giangreco *et al.*, 1996 ; He_imovi_ *et al.*, 1998 ; de Vries, 1999a). Les critères retenus varient d'un instrument à l'autre, ce qui tient vraisemblablement au mode de sélection des sujets ayant participé à la validation des échelles et tout particulièrement à l'âge de ceux-ci. À titre d'exemple, les caractéristiques physiques, comme la macro-orchidie[60] ou de grandes oreilles proéminentes, sont parmi les plus fréquemment retenues pour les échelles testées sur une population majoritairement adulte, mais ont peu de chance d'être aussi discriminantes lorsque appliquées à une population prépubère (Mandel *et al.*, 1994). Pour pallier à la difficulté de dépister les enfants, l'inclusion de caractéristiques comportementales a été préconisée récemment[61] (Mazzocco, 2000).

La validation de ces échelles demeure souvent incomplète, puisque les échelles développées à partir d'une étude rétrospective (Giangreco *et al.*, 1996 ; He_imovi_ *et al.*, 1998) ou celles résultant d'une sélection secondaire des items les plus significatifs (Butler *et al.*, 1991 ; Giangreco *et al.*, 1996 ; Teisl *et al.*, 1999) mériteraient d'être réévaluées de façon prospective. Certaines échelles n'ont été évaluées que chez les garçons (Hagerman *et al.*, 1991 ; Butler *et al.*, 1991 ; de Vries, 1999a). Plusieurs auteurs concluent à l'utilité de ces échelles sur la base d'une réduction du nombre de tests effectués et d'un rendement accru[62], alors que la performance de ces échelles n'est pas toujours présentée de façon adéquate[63]. En définitive, aucune échelle ne semble faire consensus à l'heure actuelle, les chercheurs implantant des stratégies de dépistage proactives continuant à adapter les échelles existantes à leur

[60] Sabaratnam *et al.* (1994) soulèvent la question de l'acceptabilité de procéder à certaines mesures physiques (macroorchidie, périmètre crânien, taille des oreilles) dans le contexte d'un dépistage préliminaire qui ne comporte pas nécessairement un examen physique complet par du personnel médical dans une salle d'examen isolée.

[61] Teisl *et al.* (1999) proposent une échelle basée uniquement sur des caractéristiques comportementales destinée à être utilisée en complémentarité avec une autre échelle dans le but de dépister les enfants d'âge scolaire possiblement moins symptomatiques.

[62] Laing *et al.* (1991), qui ont appliqué leur échelle de 5 items dans le cadre du programme de dépistage australien à un nombre important de sujets, rapportent une réduction de la proportion des sujets éligibles testés de 82 à 47 %, associée à un taux de positivité passant de 4,43 % à 9,13 %, pour une prévalence du syndrome stable parmi les individus avec retard mental. Giangreco *et al.* (1996) rapportent une réduction du nombre de tests réalisés de 60 % et un rendement atteignant 9,5 %. de Vries *et al.* (1999a) notent une baisse du nombre de tests de 86 % et un rendement multiplié par huit.

[63] La performance peut être dérivée à partir des données publiées dans certains cas : sensibilité = 86,7 %, spécificité = 84,7 %, valeur prédictive positive = 48,2 %, valeur prédictive négative = 97,5 % pour un résultat supérieur ou égal à 16 pour l'échelle de 13 items de Hagerman *et al.* (1991); sensibilité = 47 %, spécificité = 98,3 %, valeur prédictive positive = 75 %, valeur prédictive négative = 94 % pour un résultat supérieur ou égal à 21 pour l'échelle de 15 items de Butler *et al.* (1991); sensibilité = 100 %, spécificité = 60 %, valeur prédictive positive = 8,5 %, valeur prédictive négative = 100 % pour un résultat supérieur ou égal à 5 pour l'échelle de 6 items de Giangreco *et al.* (1996); sensibilité = 100 %, spécificité = 87 % pour l'échelle de 7 items de de Vries *et al.* (1999a). Laing *et al.* (1991) et Teisl *et al.* (1999) ne présentent pas leurs données de manière à ce que la performance de leurs échelles puisse être appréciée correctement, et Sabaratnam *et al.* (1994) et Arvio *et al.* (1997), qui préconisent l'adaptation des échelles en fonction de la population étudiée, ne procèdent pas à une réelle évaluation de performance.

propre population et leur utilisation en clinique étant également très limitée.

3.3.5 Prémutations et ménopause prématurée

D'autres stratégies sont, par ailleurs, en voie de se dessiner pour l'identification de familles à risque, en particulier celles qui n'ont pas d'enfants atteints. Au début des années 1990, l'hypothèse a été avancée d'une association entre l'état de porteur du syndrome du X fragile et la survenue précoce ou prématurée[64] de la ménopause (Cronister, 1991). Par la suite, plusieurs études, dont certaines multicentriques, ont apporté des arguments appuyant cette hypothèse (Schwartz *et al.*, 1994 ; Conway *et al.*, 1998 ; Murray *et al.*, 1998 ; Giovannucci-Uzielli *et al.*, 1999 ; Marozzi *et al.*, 2000), alors que d'autres tendaient à la réfuter (Kenneson *et al.*, 1997). Tout récemment, les résultats préliminaires d'une étude multicentrique internationale venaient confirmer l'existence d'une association entre la ménopause prématurée et l'état de porteur d'une prémutation[65] (Allingham-Hawkins *et al.*, 1999). Selon le devis utilisé, ces études ont documenté soit la proportion de femmes porteuses qui présentaient une ménopause précoce ou prématurée[66], soit la proportion des femmes ayant eu une ménopause précoce ou prématurée qui s'avéraient porteuses d'une prémutation[67]. À l'heure actuelle, le mécanisme sous-jacent à cette association n'a cependant pas été mis en lumière[68].

Comme la prévalence du syndrome chez les femmes avec une ménopause prématurée idiopathique dépasse largement celle de la population générale, la majorité des auteurs (Conway *et al.*, 1998 ; Murray *et al.*, 1998 ; MacPherson *et al.*, 1999 ; Giovannucci-Uzielli *et al.*, 1999 ; Marozzi *et al.*, 2000) s'entendent pour recommander le dépistage du X fragile auprès de cette population à risque, dans le but de dépister des familles à risque avant la naissance d'un premier enfant[69]. De plus, l'information relative à cette association devrait être transmise à toutes les femmes chez qui une prémutation est mise en évidence, étant donné l'impact qu'elle peut avoir sur leurs décisions reproductives et sur la prise

---

[64] La ménopause précoce (« *early ovarian failure* »), qui se définit comme une ménopause survenant avant 47 ans, touche approximativement 10 % des femmes, alors que la ménopause prématurée (« *premature ovarian failure* »), survenant avant 40 ans, ne touche qu'environ 1 % des femmes. Dans les deux cas, une histoire familiale serait présente chez plus d'un tiers des femmes concernées.

[65] Schwartz *et al.* (1994) ont suggéré que, contrairement aux femmes avec une prémutation, les femmes porteuses d'une mutation complète ne présentaient pas de risque accru de ménopause précoce ou prématurée, ce qui fut confirmé par les études subséquentes.

[66] Cette proportion varie selon le groupe d'âge considéré et les critères d'exclusion: 20 à 25 % des 92 femmes avec prémutation dans l'étude de Schwartz *et al.* (1994); 18,8 % des 170 femmes de plus de 18 ans avec prémutation étudiées par Giovannucci-Uzielli *et al.* (1999); et, dans l'étude collaborative internationale (Allingham-Hawkins *et al.*, 1999), 16 % des 128 porteuses de prémutation âgées de plus de 18 ans mais 23 % de celles âgées de plus de 40 ans.

[67] L'étude de Kenneson *et al.* (1997) comportait 216 femmes avec une menopause précoce mais seulement 33 femmes avec une menopause prématurée, parmi lesquelles aucune ne s'avéra porteuse d'une prémutation. Par contre, Murray *et al.* (1998) documentaient une prémutation chez 4 % des 147 femmes avec ménopause prématurée testées et Giovannucci-Uzielli *et al.* (1999) en trouvaient 6,48 % parmi 108 femmes avec ménopause prématurée. Marozzi *et al.* (2000) décelaient une prémutation chez 6 % des 106 femmes avec ménopause prématurée. L'association pourrait être plus forte en cas d'histoire familiale de ménopause prématurée (Conway *et al.*, 1998 Murray *et al.*, 1998; Marozzi *et al.*, 2000).

[68] Une production réduite de la protéine FMRP ne peut être invoquée puisque l'association concerne les prémutations et non les mutations complètes.

[69] Conway *et al.* (1998) soulignent aussi que, comme les femmes avec ménopause précoce ont parfois recours au don d'ovule provenant de membres de leur propre famille, le counselling doit tenir compte de l'éventualité que plusieurs apparentées soient porteuses de la prémutation.

en charge en temps opportun du suivi médical de la ménopause (Allingham-Hawkins *et al.*, 1999).

3.3.6 Récapitulatif

Le retard de développement et le retard mental d'étiologie inconnue constituent des indications diagnostiques formelles pour le test moléculaire pour le syndrome du X fragile. Idéalement, dans le contexte de services cliniques répondant à la demande des familles, ce test devrait s'inscrire dans un bilan étiologique pour le retard de développement et le retard mental, bilan qui est en voie de standardisation et qui devrait comporter, entre autres, un bilan génétique et neurologique, un bilan exhaustif des habiletés cognitives et adaptatives, et un caryotype.

L'élargissement des indications aux enfants présentant des signes cliniques plus frustes doit être envisagé si on souhaite, d'une part, établir le diagnostic de façon plus précoce pour que les familles puissent accéder plus rapidement aux services requis et, d'autre part, identifier une plus large proportion des sujets atteints pour faire bénéficier davantage de familles du conseil génétique. Cependant, relativement peu d'études appuient de façon convaincante le recours systématique aux tests pour des enfants présentant un retard du langage, des troubles de l'attention, des tendances autistiques ou des difficultés d'apprentissage, sans retard mental. Il serait donc souhaitable que des recherches portant sur l'évaluation du rendement des analyses moléculaires pour ces indications élargies se poursuivent et que les associations professionnelles rajustent leurs recommandations en fonction des résultats.

Face à cet élargissement des indications et pour limiter le nombre de tests, certains chercheurs ont recours à des critères de présélection, particulièrement dans le cadre de stratégies proactives de diagnostic et de dépistage. La validation de ces échelles demeure cependant incomplète et aucune échelle ne semble faire consensus à l'heure actuelle.

Enfin, l'existence d'une association entre la ménopause prématurée et l'état de porteur d'une prémutation a été documentée récemment, de sorte que le dépistage auprès de cette population à risque élevé constitue maintenant un moyen supplémentaire pour identifier des familles atteintes du syndrome.

3.4 Les protocoles de diagnostic moléculaire

La mutation dynamique étant la principale mutation rencontrée dans le syndrome du X fragile, l'analyse génotypique consiste essentiellement en la détermination de la taille de l'expansion trinucléotidique et du statut de méthylation du gène FMR1. Dans les très rares cas où une forte présomption clinique de syndrome de X fragile n'est pas corroborée par les résultats de l'analyse moléculaire des répétitions trinucléotidiques, il peut être indiqué de procéder à la recherche d'une expansion au site fragile FRAXE ou à la recherche de mutations ponctuelles ou de délétions dans le gène FMR1. Cependant, cette démarche est alors poursuivie dans un cadre de recherche[70] et il n'en sera plus fait mention dans le protocole ci-dessous qui concerne exclusivement l'offre de services cliniques.

Bien qu'une seule mutation soit donc recherchée, l'analyse de l'expansion trinucléotidique est néanmoins relativement complexe en raison du vaste spectre d'allèles que l'on observe chez les

[70] Compte tenu du nombre restreint de cas, il ne semble pas nécessaire qu'à l'échelle canadienne plus d'un laboratoire de recherche se consacre à ce type d'analyses.

patients atteints de ce syndrome. Aucune méthode ne convient parfaitement pour mettre en évidence l'entièreté du spectre : la méthode de Southern est la mieux adaptée pour déceler les expansions importantes, alors que la méthode de l'amplification sélective d'ADN *in vitro* ou « *Polymerase Chain Reaction* » (PCR) permet de déterminer précisément la taille des allèles normaux et des faibles expansions. Une combinaison de ces deux techniques est donc généralement utilisée. Ci-dessous, nous présentons la méthode de référence pour le diagnostic du syndrome ainsi que les principales approches alternatives. La méthode de référence est basée sur l'utilisation de la technique de Southern en première intention, suivie de la technique de la PCR si nécessaire, alors que la principale approche alternative a recours dans un premier temps à la technique de la PCR, celle-ci étant complétée par la technique de Southern si indiqué. Plusieurs protocoles ont été proposés pour cette dernière approche. Ceux-ci sont décrits à l'annexe II et leur validité est discutée au chapitre 4, de même qu'à l'annexe II.

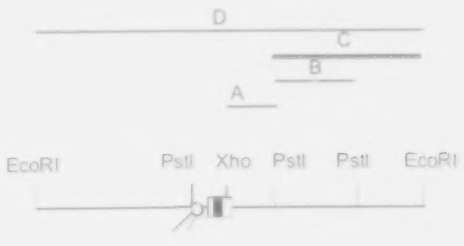
3.4.1 La méthode de référence

L'analyse génotypique pour le syndrome du X fragile repose sur l'utilisation de deux techniques, Southern blot et PCR, utilisées de façon séquentielle (Oostra *et al.*, 1993 ; Snow *et al.*, 1993). Le protocole le plus largement adopté pour la méthode de Southern est celui décrit par Rousseau (Rousseau *et al.*, 1991a, 1992), qui comporte l'utilisation de deux enzymes de restriction, EcoRI et EagI. La sonde StB12.3 décèle un fragment de 5.2 kb résultant du clivage par l'enzyme EcoRI si l'îlot CpG est méthylé et un fragment de 2.8 kb résultant de la double digestion (EcoRI et EagI) en l'absence de méthylation. Cette double digestion enzymatique permet donc à la fois d'estimer la taille de l'expansion et de connaître le statut de méthylation du gène, ce qui contribue à établir la distinction entre les mutations complètes, méthylées, et les prémutations, non méthylées. La figure 3.1 *(voir à la page suivante)* représente sous forme schématique les résultats de la méthode de Southern pour les cas de figure les plus simples (Rousseau, 1991b).

La méthode de Southern est en mesure de mettre en évidence les allèles comprenant entre environ 70 (50 dans les laboratoires ayant le plus d'expertise) et plusieurs milliers de triplets CGG. Par contre, à la limite inférieure de cette gamme, la discrimination entre allèles devient difficile. Or, l'estimation précise du nombre de triplets y est justement particulièrement importante pour établir la distinction entre les allèles normaux et les prémutations de petite taille. C'est pour pallier ce problème que l'on a tenté d'adapter la méthode de la PCR au diagnostic du syndrome du X fragile.

La méthode de la PCR permet d'amplifier aisément, au moyen d'amorces flanquant la répétition trinucléotidique, les allèles normaux et les petites prémutations. Le protocole initialement proposé par Fu *et al.* (1991) repose sur la visualisation des produits radioactifs d'amplification, après électrophorèse sur gel de polyacrylamide

Figure 3.1 : Représentation schématique des profils d'hybridation obtenus pour le syndrome du X fragile par la méthode de Southern (double digestion enzymatique EcoRI + EagI) en l'absence de mutation, en présence d'une prémutation, d'une mutation complète et d'une mosaïque allélique.



Source : Rousseau *et al.* (1991b)

Légende : Avec un nombre normal de triplets CGG, seul le fragment de 2.8 kb est visible chez les hommes (H), alors que les deux fragments (2.8 kb et 5.2 kb) s'observent chez les femmes (F) puisque le chromosome X est présent à la fois sous une forme active non méthylée et sous une forme inactive, méthylée. L'existence d'une prémutation se révèle aussi sous une forme méthylée et non méthylée chez les femmes, mais sous une forme non méthylée seulement chez les hommes. Les mutations complètes sont généralement méthylées et se présentent souvent sous la forme d'une bande d'hybridation diffuse à cause de leur instabilité mitotique.

favorisant une détermination précise du nombre de répétitions que comportent ces allèles. La distinction entre allèles normaux et petites prémutations peut donc être clairement établie, comblant ainsi les lacunes de la méthode de Southern à cet égard.

La méthode de référence pour les analyses à des fins diagnostiques comprend donc en premier lieu la méthode de Southern suivie de la méthode de la PCR, si l'allèle observé se situe à la limite supérieure de la normale.

3.4.2 Les méthodes alternatives

Comme la méthode de référence est relativement laborieuse et difficilement applicable à un débit important, de nombreux chercheurs ont tenté de mettre au point des méthodes pour faire un premier tri des échantillons au moyen de la PCR, quitte à confirmer ensuite les résultats douteux ou anormaux par Southern. Cependant, l'amplification des expansions importantes, particulièrement riches en cytosine et guanine, s'avère difficile et de nombreuses variantes techniques de la PCR ont été expérimentées pour favoriser l'amplification des expansions importantes. Ces variantes, décrites à l'annexe II, diffèrent par leurs techniques d'amplification (enzymes, amorces, etc.), de séparation et de révélation des amplimères (méthodes radioactives, chimioluminescentes, fluorescentes ou autres). Bien que la plupart de ces méthodes soient plus rapides[71] et moins chères que la méthode de Southern, elles demeurent en général relativement complexes, certaines d'entre elles requérant, par exemple, un transfert sur membrane des produits d'amplification suivie d'une hybridation.

En outre, ces méthodes recourant au PCR en première intention ne peuvent être utilisées de façon isolée, puisqu'une partie des mutations complètes échappent tout de même à l'amplification[72] et qu'une confirmation par Southern s'impose pour une proportion non négligeable d'échantillons. Chez l'homme, l'absence d'amplification suggère la présence d'une mutation, alors que chez la femme, la visualisation d'un seul allèle peut résulter de l'absence d'amplification d'une mutation complète, mais peut aussi témoigner de l'existence de deux allèles identiques (ou presque identiques), environ 20 % des femmes normales étant homozygotes pour un allèle de moins de 54

[71] Non seulement la réalisation de cette analyse est-elle plus rapide, mais de plus seule une infime quantité d'ADN est nécessaire, ce qui permet une analyse directe (sans culture cellulaire préalable) lors d'amniocentèses, de frottis buccaux ou de prélèvements sur papier Guthrie. Plusieurs auteurs ont tiré profit de cet avantage pour réaliser un dépistage dans des écoles à partir de frottis buccaux (Hagerman, 1994b; Meadows *et al.*, 1996; Crawford *et al.*, 1999; Murray *et al.*, 1996).

[72] Jusqu'à 10 % des mutations complètes selon Brown (1996) et Brown *et al.* (1996), mais cette proportion varie certainement en fonction des variantes techniques.

triplets[73] (Brown *et al.*, 1996). Par conséquent, lorsque aucun allèle n'est visualisé chez l'homme ou qu'un seul allèle est décelé chez la femme, la confirmation diagnostique doit nécessairement être obtenue par la méthode de Southern. Enfin, la méthode de Southern est requise pour déterminer le statut de méthylation du gène FMR1 et donc pour différentier les grandes prémutations des petites mutations complètes.

Malgré ces précautions, l'absence d'amplification d'une mutation complète peut être à l'origine de résultats faussement négatifs dans plusieurs circonstances. En effet, chez les femmes ou en présence d'une mosaïque allélique chez les hommes, l'amplification préférentielle des allèles les plus courts peut entraîner un diagnostic erroné (Erster *et al.*, 1992 ; Snow *et al.*, 1993 ; Brown *et al.*, 1993 ; Haddad *et al.*, 1996). La situation est particulièrement problématique dans le cadre du diagnostic prénatal pour les fœtus féminins (Abd-El-Aleem *et al.*, 1995 ; Brown *et al.*, 1996). Pour ces raisons, certains chercheurs recommandent de ne recourir au PCR en première intention que chez l'homme et de procéder à une confirmation par Southern même lorsqu'on a identifié une prémutation[74]. Au-delà des indications précises pour recourir au PCR qui demeurent controversées, la performance de cette approche n'a pas été adéquatement documentée pour une utilisation en première intention *(voir section 4.2 et annexe II pour une discussion plus détaillée)*. Force est de constater que, malgré ces lacunes, le recours à la PCR en première intention est une approche de plus en plus utilisée (Holden *et al.*, 1995a ; 1995b ; Brown *et al.*, 1996 ; Meadows *et al.*, 1996 ; Murray *et al.*, 1996 ; de Vries *et al.*, 1997 ; Gérard *et al.*, 1997 ; He_imovi_ *et al.*, 1998 ; Crawford *et al.*, 1999 ; Ryynänen *et al.*, 1999 ; Millan *et al.*, 1999 ; Youings *et al.*, 2000).

Une approche totalement différente, reposant sur l'étude de l'expression du gène au moyen d'analyses immunocytochimiques de la protéine FMRP, sur frottis sanguins ou sur racines de cheveux, a également été expérimentée (Willemsen *et al.*, 1995 ; 1997b ; 1999). La technique sur frottis sanguin détecte les mutations complètes chez les hommes et non les prémutations, ce qui peut être avantageux pour certaines stratégies de dépistage, mais le pouvoir de discrimination de cette approche pourrait être moins bon que prévu (de Vries *et al.*, 1998c ; Tassone *et al.*, 1999). Bien qu'elle soit plus rapide que la méthode de Southern, elle requiert tout de même l'examen d'un nombre élevé de lymphocytes au microscope. La technique sur racines de cheveux est rapide, serait applicable aux hommes et aux femmes, mais doit encore être validée.

De nombreuses équipes de recherche poursuivent actuellement leurs travaux en vue d'améliorer les techniques existantes ou d'en développer d'autres qui soient plus rapides, moins laborieuses et moins coûteuses que la méthode classique du Southern, tout en évitant les écueils encore rencontrés avec les variantes existantes.

En bref, il faut donc s'attendre à une évolution rapide dans ce domaine, mais une comparaison rigoureuse de ces nouvelles méthodes avec la

---

[73] Brown *et al.* (1996) ont estimé à 20 % le taux d'homozygotie attendu selon la prévalence des différents allèles décelés dans 2500 chromosomes X sans mutation dans le gène FMR1. Par contre, les taux d'homozygotie effectivement observés varient de 20 à 35 % environ (Murray *et al.*, 1997), étant fonction de la technique et des conditions expérimentales.

74 Ce protocole plus restrictif pourrait encore être entaché d'erreurs en cas de mosaïques alléliques comprenant des allèles normaux et des mutations complètes, même si cette situation semble plutôt rare (Snow *et al.*, 1993; van den Ouweland *et al.*, 1994; Rousseau *et al.*, 1994; Nolin *et al.*, 1994; Haddad *et al.*, 1996; Perroni *et al.*, 1996; Mingroni-Netto *et al.*, 1996; Milà, 1996; Orrico *et al.*, 1998; Schmucker et Seidel, 1999; Gold *et al.*, 2000).)

méthode de référence devrait être réalisée préalablement à leur intégration dans les services cliniques pour évaluer les risques et les bénéfices qui y sont associés. Il se pourrait qu'à l'avenir des approches différentes soient utilisées selon la stratégie de diagnostic ou dépistage adoptée, en particulier selon la population ciblée. En attendant leur validation, la méthode de référence demeure la méthode de Southern, suivie de la méthode de la PCR si nécessaire.

3.4.3 Le diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal soulève davantage de problèmes que le diagnostic de sujets potentiellement atteints ou porteurs. Non seulement les méthodes de prélèvement utilisées, biopsie chorionique ou amniocentèse, comportent-elles des risques, mais la réalisation et l'interprétation des tests eux-mêmes sont également plus complexes. D'une part, la visualisation des mutations complètes peut être difficile chez les fœtus féminins à l'amniocentèse si le protocole de Southern (Rousseau *et al.*, 1991a) est utilisé seul. Pour pallier ce problème, il convient de procéder à une seconde digestion enzymatique, avec l'enzyme BglII par exemple, pour obtenir des bandes d'hybridation plus condensées. D'autre part, le processus de méthylation des mutations complètes et des chromosomes X inactifs n'est pas toujours complété dans les tissus extra-embryonnaires vers la 10e semaine de grossesse (Sutherland *et al.*, 1991 ; Oberlé *et al.*, 1991 ; Castellví-Bel *et al.*, 1995), alors qu'on procède aux biopsies du chorion entre la 10e et la 12e semaine. Il en résulte que, pour une biopsie chorionique, la distinction entre les prémutations de grande taille et les mutations complètes de petite taille est parfois difficile à établir[75], que l'interprétation des mosaïques est problématique[76], et que des profils d'hybridation ambigus sont parfois même observés pour des mutations complètes. Des erreurs sont aussi possibles en raison d'une contamination maternelle[77] (Maddalena *et al.*, 1994). De plus, il est nécessaire d'établir le sexe du fœtus par d'autres méthodes (PCR spécifique au chromosome Y, par exemple).

La méthode de la PCR n'est pas indiquée en première intention, puisque la visualisation des mutations complètes chez les fœtus féminins constitue également un problème avec cette méthode. Par contre, le recours au PCR permet parfois de clarifier une situation ambiguë après l'analyse par Southern (Castellví-Bel *et al*, 1995). L'interprétation des résultats du diagnostic prénatal peut de plus être facilitée par la connaissance des allèles portés par les deux parents, de sorte qu'il est préférable de déterminer précisément la taille des allèles chez l'enfant et chez les parents.

En conclusion, plusieurs auteurs ont recours d'emblée aux deux méthodes, Southern et PCR, pour tout diagnostic prénatal (Castellví-Bel *et al.*, 1995 ; Brown *et al.*, 1996). Par ailleurs, en ce qui concerne la biopsie chorionique, la prudence est de mise puisque les résultats obtenus peuvent être ambigus en raison des différences de méthylation entre les tissus embryonnaires et extra-embryonnaires[78]. Dans les cas non

[75] Il est recommandé de vérifier le statut de méthylation par amniocentèse quand la biopsie chorionique révèle une expansion de 400 à 700 pb (Rousseau *et al.*, 1991a).

[76] En 1993, Oostra *et al* (1993) allaient jusqu'à recommander la confirmation de toute prémutation décelée à la biopsie chorionique par amniocentèse, mais cette recommandation ne semble pas suivie.

[77] Maddalena *et al.* (1994) rapportaient trois cas de contamination maternelle sur 22 biopsies chorioniques.

[78] Les recommandations des associations professionnelles américaines divergent à cet égard, puisque l'Association

concluants[79], il faut donc réaliser une amniocentèse à la suite de la biopsie chorionique. L'acceptabilité d'un dépistage prénatal en deux étapes n'estpas forcément chose acquise et il est primordial d'avertir les couples se soumettant à la biopsie chorionique de cette éventualité.

des généticiens médicaux souligne cette mise en garde sans toutefois proscrire la biopsie chorionique (ACMG, 1994), alors que le Collège américain des gynécologues et obstétriciens recommande uniquement l'amniocentèse pour le dépistage prénatal sans évoquer l'option de la biopsie chorionique (ACOG, 1996).

[79] À notre connaissance, aucune étude d'envergure n'est venue documenter précisément la proportion des biopsies chorioniques dont les résultats ne sont pas concluants. Grasso *et al.* 1996) rapportent avoir procédé à une amniocentèse en raisons de résultats non concluants dans trois cas sur 22 biopsies chorioniques (12 %). Maddalena *et al.* (1994) rapportent un cas ambigu sur 22, en plus des trois cas de contamination maternelle (18 % au total). Il est à noter que les amniocentèses se soldent aussi parfois par des résultats non concluants, comme le démontre l'expérience québécoise *(voir section 5.2)*.

4. PERFORMANCE DES ANALYSES MOLÉCULAIRES

L'évaluation des tests de génétique moléculaire se heurte, de façon peut être plus aiguë que pour d'autres tests, à la difficulté de choisir un test de référence (ou « *gold standard* ») adéquat. Par ailleurs, on distingue deux formes de validation, selon que le phénotype de la maladie ou le génotype est considéré comme référence. On parle de validité clinique ou diagnostique dans le premier cas, de validité analytique dans le second.

Pour certaines maladies, les signes cliniques et les résultats de tests diagnostiques traditionnels suffisent à classifier les sujets chez qui le diagnostic est évoqué en sujets atteints ou exempts de la maladie et ainsi à servir de référence pour la validité clinique des tests moléculaires. Cependant, un diagnostic de certitude ne peut pas toujours être établi sur la base de la clinique et les tests de génétique moléculaire sont en voie de devenir des outils de référence, servant même souvent à reconceptualiser les entités cliniques (la nosologie génétique supplantant la nosologie clinique). Tel est, entre autres, le cas pour le syndrome du X fragile dont les symptômes sont variables et pour lequel aucun signe clinique n'est pathognomonique. De plus, la performance de l'analyse cytogénétique, la seule approche diagnostique disponible auparavant, a été sérieusement remise en question depuis le développement des tests moléculaires.

En ce qui concerne la validité analytique, aucune méthode prise isolément ne semble constituer un outil de référence absolu pour le génotype. Les nouvelles méthodes sont donc habituellement comparées aux plus anciennes. Pour le syndrome du X fragile, les techniques ayant contribué à l'identification de la mutation dynamique et du gène, en particulier la méthode du Southern blot, forment encore la base des protocoles d'analyse aux fins diagnostiques. Ces techniques, ainsi que les techniques développées par la suite, sont détaillées à l'annexe II.

De manière générale, en recherche comme en routine, chaque technique s'accompagne d'un certain nombre de contrôles internes qui contribuent à minimiser le taux d'erreurs. Certains contrôles s'effectuent lors de la préparation des réactifs, d'autres doivent être répétés à chaque réaction. Il est primordial de vérifier la concordance des résultats obtenus pour chaque membre d'une famille concernée avec les données généalogiques et, le cas échéant, de vérifier, pour chaque sujet, la concordance des différentes techniques utilisées entre elles.

4.1 VALIDITÉ CLINIQUE

La mutation dynamique est de loin la mutation la plus fréquemment décrite dans le syndrome du X fragile. De rares mutations ponctuelles ont également été identifiées dans le gène FMR1 (De Boulle *et al.*, 1993 ; Lugenbeel *et al.*, 1995), ainsi que quelques délétions complètes ou partielles du gène. En 1997, Hammond *et al.* (1997) recensaient 24 familles chez qui une délétion avait été documentée. Depuis, quelques cas additionnels ont été rapportés dans la littérature (Petek *et al.*, 1999 ; Parvari *et al.*, 1999 ; García Arocena *et al.*, 2000). Il n'en demeure pas moins que ces familles représentent une minorité des familles touchées par le syndrome, vraisemblablement moins de 2 %. Dès lors, pour une méthode détectant toutes les expansions, la sensibilité clinique théorique pour le diagnostic des sujets atteints pourrait être estimée à 98 %.

Toutefois, une estimation plus rigoureuse de la sensibilité clinique devrait reposer sur une étude comportant une recherche plus systématique des mutations ponctuelles et délétions lorsque la mutation dynamique n'est pas mise en évidence. Quand la mutation dynamique a déjà été documentée dans une famille et que l'on y procède au dépistage des porteurs de cette mutation, le problème de la sensibilité clinique ne se pose pas[59].

4.2 Validité analytique

L'établissement de la validité analytique d'un test moléculaire consiste à vérifier si tous les porteurs de l'expansion (vrais positifs) peuvent être identifiés, que l'expansion soit petite ou grande, et inversement si le test ne conclut pas à l'existence d'un allèle muté chez des sujets qui possèdent deux allèles normaux (faux positif).

Au départ, la méthode de Southern a été comparée à **l'analyse cytogénétique**. Rapidement, cependant, la méthode de Southern a supplanté la cytogénétique comme outil de référence étant donné que la cause des discordances a pu être attribuée à des erreurs de la cytogénétique. C'est ainsi que nombre de résultats positifs avec la cytogénétique résultaient de l'existence de sites fragiles à proximité du site FRAXA. De ce point de vue, la génétique moléculaire a contribué à établir une distinction entre deux causes de retard mental (liées aux sites fragiles FRAXA et FRAXE) et donc à reconceptualiser l'entité clinique même. À l'inverse, plusieurs résultats négatifs à la cytogénétique correspondaient en fait à de faibles expansions décelables par la méthode de Southern, donc à des faux négatifs de la cytogénétique. Ces erreurs diagnostiques attribuables à l'analyse cytogénétique sont survenues aussi bien lors de diagnostics chez des sujets potentiellement atteints qu'en diagnostic prénatal (Rousseau *et al.*, 1994 ; Jenkins *et al.*, 1995 ; Morton *et al.*, 1997).

Depuis 1993, **la méthode de Southern** a remplacé la cytogénétique pour le diagnostic du syndrome du X fragile (Oostra *et al.*, 1993). Le protocole le plus largement adopté comporte une double digestion enzymatique qui permet d'apprécier la taille des allèles et de déterminer le statut de méthylation du gène (Rousseau *et al.*, 1991a). Cette méthode permet la visualisation d'une vaste gamme d'allèles, mais pas une résolution fine du nombre de répétitions. Plus la taille de l'expansion trinucléotidique est importante, plus l'estimation de la taille est difficile en raison des mosaïques somatiques qui se manifestent soit par la présence de multiples bandes d'hybridation, soit par une bande diffuse ("*smear*"). Pour les mutations complètes, les estimations faites sur un même gel par différents observateurs avertis divergent le plus souvent d'environ 250 à 500 pb, mais des différences de plus de 1 kb ont aussi été notées (Fisch *et al.*, 1996a). Ces divergences n'ont apparemment pas conduit à des erreurs de classification entre prémutations et mutations complètes (Fisch *et al.*, 1996a) et, de toute manière, c'est le statut de méthylation qui est déterminant pour établir cette distinction.

La discrimination entre prémutations et allèles normaux est par contre plus problématique et des faux négatifs pourraient survenir, selon l'expertise du laboratoire (au niveau de la résolution des gels et de leur interprétation), si seule la méthode de Southern avec les enzymes EcoRI et EagI était utilisée (Fisch, 1996a). Il faut donc, lorsqu'un allèle semble se situer à la limite supérieure de la normale, compléter l'analyse par une digestion

[59] Jusqu'à présent aucune nouvelle mutation n'a été documentée dans une famille comportant un cas index.

enzymatique résultant en des fragments plus petits, au moyen des enzymes PstI, ou par la méthode de la PCR. Cette dernière méthode, avec séparation électrophorétique sur gel de polyacrylamide, semble être l'approche généralement privilégiée (Snow *et al.*, 1993), puisqu'elle peut faire, dans les meilleures conditions, la distinction entre allèles différant par une seule répétition trinucléotidique seulement. Enfin, la possibilité de résultats faussement positifs, liés à une digestion incomplète par l'enzyme EcoRI, a été évoquée, de sorte que quelques chercheurs préfèent recourir aux enzymes HindIII et EagI (Storm *et al.*, 1998).

En somme, même si la méthode de Southern est considérée comme la méthode de choix pour le diagnostic du X fragile, l'existence d'artéfacts pouvant prêter à confusion et de différences de lecture entre observateurs quant à la taille des allèles souligne l'expertise requise pour l'interprétation des résultats. Quant à la réalisation de ce type d'analyse, elle est également tributaire des conditions expérimentales précises, de sorte que la performance des tests est susceptible de varier d'un laboratoire à l'autre.

La méthode de la PCR utilisée comme technique d'appoint à la méthode de Southern pour quantifier la taille des allèles et discriminer entre allèles normaux et petites prémutations s'inspire généralement de la méthode développée par Fu *et al.* (1991) pour étudier la stabilité de ces allèles. Avec un gel de polyacrylamide, il est possible d'obtenir, dans les meilleures circonstances expérimentales, une séparation entre deux allèles différant par un triplet, ce qui est primordial pour la discrimination entre les allèles normaux et les prémutations. En effet, une erreur de classification résultant en un diagnostic faussement négatif porterait probablement peu à conséquence en ce qui a trait au pronostic de l'individu lui-même, mais lui procurerait une fausse réassurance quant aux dangers que court sa descendance, qui risque en effet de porter des expansions plus importantes.

Une multitude de **variantes de la méthode de la PCR** destinées à remplacer la méthode de Southern en première intention ont été développées afin de faciliter l'utilisation du test moléculaire à grande échelle. Si ces alternatives ont pu marquer des points par rapport à la méthode initiale sur le plan de l'amplification problématique des grandes expansions ou de la séparation ou visualisation des fragments d'amplification, la majorité des auteurs s'accordent pour dire qu'il persiste, quelle que soit la variante considérée, un problème majeur du fait que l'amplification préférentielle des allèles de petite taille peut compromettre l'identification des mutations complètes. Les cas problématiques sont essentiellement les mosaïques alléliques chez les hommes, qui risquent d'être méprises pour des prémutations (Erster *et al.*, 1992 ; Snow *et al.*, 1993 ; Brown *et al.*, 1993 ; Haddad *et al.*, 1996), et les mutations complètes chez les fœtus féminins, chez qui des faux négatifs sont aussi survenus (Abd-El-Aleem *et al.*, 1995 ; Brown *et al.*, 1996). Les quelques faux positifs décrits résultaient d'une contamination maternelle lors d'un diagnostic prénatal par biopsie chorionique. Enfin, plusieurs chercheurs tentent de déterminer le statut de méthylation du gène grâce à la PCR, mais ces méthodes demeurent encore du domaine de la recherche.

Par ailleurs, bien que plusieurs chercheurs aient procédé à une comparaison limitée de leur technique au Southern blot, la validation de ces techniques laisse généralement à désirer *(voir détails en annexe II)*. En particulier, le taux d'erreurs auquel il faut s'attendre devrait être

établi sur la base d'une étude comparative systématique avec la méthode de référence (Levinson *et al.*, 1994). Des différences importantes existent entre les divers protocoles publiés et il est pratique courante pour les laboratoires de génétique moléculaire d'apporter diverses modifications aux protocoles d'analyse et aux conditions expérimentales. Or, à notre connaissance, aucune étude comparative rigoureuse, indépendante et évaluée par les pairs n'a été effectuée entre les différentes techniques, ni entre elles et la méthode de Southern, pour estimer leur validité dans le cadre de services diagnostiques, plutôt que dans le cadre d'outils de recherche.

De surcroît, la survenue d'erreurs de classification ne dépend pas seulement de la performance technique des tests, particulièrement sensible aux conditions expérimentales, mais également de l'interprétation qui est faite des analyses et des procédures de contrôle qui en découlent, en l'occurrence de la confirmation judicieuse des analyses par la méthode de Southern. Or, il ne se dégage pas non plus de consensus de la littérature sur les indications précises pour procéder à la PCR en première intention ni sur les circonstances devant présider au contrôle des résultats par la méthode de Southern.

Au-delà de la validité même des tests, qui doit encore être documentée, l'implantation de tels tests dans un laboratoire de services requiert à la fois l'expertise nécessaire pour mettre au point la technique et en assurer, localement, la qualité (calibration, vérification de la performance, reproductibilité, etc.), l'expertise pour l'interprétation des résultats, et l'adhérence, sur une base récurrente, à un système de contrôle externe.

En conclusion, la méthode de Southern, ayant contribué à l'identification de la mutation dynamique et du gène, est encore utilisée à des fins diagnostiques. Cette méthode est appliquée en première instance et est suivie, si nécessaire, par la méthode de la PCR pour déterminer avec précision la taille des allèles normaux et des faibles expansions. Ce protocole séquentiel constitue la méthode de référence pour le diagnostic et le dépistage du syndrome et permet d'établir le diagnostic génotypique chez la grande majorité des individus concernés.

Plusieurs chercheurs préconisent des protocoles se basant initialement sur la méthode de la PCR avec confirmation sélective au moyen du Southern blot et, de par le monde, quelques laboratoires de services cliniques ont adopté cette approche. Cependant, aucun consensus ne se dégage de cette littérature quant au protocole optimal et aux indications précises du recours à ces protocoles. De surcroît, aucune étude systématique et rigoureuse de la validité analytique de ces techniques (par rapport à la méthode de Southern) n'a été effectuée, ce qui devrait constituer un préalable à leur implantation en clinique.

L'instauration plus systématique de contrôles de qualité serait également souhaitable, la performance des tests pourrait en effet fluctuer en fonction des conditions expérimentales, même si de multiples précautions techniques et modalités de contrôle interne sont développées pour minimiser les risques d'erreurs. L'expertise requise pour l'interprétation des résultats souligne l'importance d'une collaboration étroite entre les laboratoires de recherche et de services.

Performance des analyses moléculaires

5. CONTEXTE QUÉBÉCOIS

Les modalités organisationnelles d'une vaste gamme de services médicaux, sociaux et éducatifs auxquels ont recours les personnes présentant un syndrome du X fragile et leurs familles sont passées en revue dans cette section. Pour chaque secteur, nous tenterons d'examiner si les services disponibles permettent de répondre adéquatement aux besoins particuliers des enfants avec le syndrome du X fragile et de leurs familles. Cette analyse est néanmoins limitée par le fait que l'offre des services est organisée en fonction de classifications multiples, alors que les besoins de ces enfants ne cadrent pas nécessairement avec ces classifications. Par exemple, si la majorité des besoins découlent généralement de la déficience intellectuelle, les problèmes d'acquisition du langage, les difficultés d'apprentissage, les problèmes de comportement et de socialisation entraînent des besoins additionnels qui doivent être pris en considération dans l'offre de services.

Ce portrait du contexte québécois s'avère un préalable indispensable à l'évaluation des stratégies de diagnostic et dépistage présentées à la section suivante. Si la faisabilité des stratégies de diagnostic et dépistage est bien entendu fonction du contexte régional, leur utilité également ne peut être appréciée qu'en tenant compte des services actuellement offerts aux familles. Dans un premier temps, avant de procéder à une description des divers services, les données disponibles concernant les individus pouvant être touchés par le syndrome sont présentées et leurs limites identifiées en vue de la discussion des différentes stratégies.

5.1 Prévalence

Dans le but de situer l'ampleur de la problématique au Québec et de documenter le nombre d'individus atteints, de familles touchées et de sujets à risque, nous examinons ci-dessous à la fois des statistiques établies ailleurs et les données empiriques disponibles au niveau régional.

Au tableau 5.1 figure une estimation théorique du nombre d'individus atteints du syndrome du X fragile au Québec d'après les plus récentes données sur la prévalence du syndrome. En considérant une prévalence de 1 sur 4000 pour les garçons et de 1 sur 8000 pour les filles, et en se basant sur les données de Statistique Canada pour la population québécoise en 2000, on estime, par exemple, à 250 le nombre d'enfants âgés de 0 à 14 ans qui seraient atteints du syndrome, pour un total de 1377 individus atteints. Comme nous l'avons souligné précédemment, les données dont nous disposons représentent vraisemblablement une prévalence minimale, étant donné le mode d'identification des sujets atteints dans les études sur lesquelles reposent ces chiffres.

En se basant sur cette même prévalence et sur le nombre de naissances au Québec pour l'année 1999-2000, on estime qu'environ 9 à 10 garçons et 5 filles seraient nés au cours de cette année avec un syndrome du X fragile, alors que le nombre d'enfants qui développeront une déficience intellectuelle se chiffre à 735 si on se fie à une prévalence minimale de 1 % pour la déficience intellectuelle. Dans ce cas de figure, le

syndrome du X fragile serait responsable de 1,9 à 2 % des cas de retard mental[81]. En réalité, la pré-

[81] Cette proportion est compatible avec la proportion de 1,8 à 2 % rapportée par Turner *et al.* (1986,1992).

Tableau 5.1 : Estimation théorique du nombre de personnes atteintes du syndrome du X fragile selon l'âge et le sexe pour le Québec en 2000

TRANCHE D'ÂGE	HOMMES	FEMMES	TOTAL
0-14 ans	169	81	250
15-64 ans	644	317	961
65 ans et +	97	69	166
Total	910	467	1377

valence de la déficience intellectuelle est également mal connue et elle affecterait entre 1 et 3 % de la population (Curry, 1997, Roeleveld, 1997), ce qui implique que le nombre d'enfants touchés dans cette cohorte de naissance pourrait atteindre les 2205, réduisant ainsi proportionnellement la fraction attribuable au syndrome du X fragile.

Le nombre d'enfants chez qui un retard de développement ou un retard d'acquisition du langage est constaté au cours des cinq premières années est encore plus difficile à estimer. Le nombre de visites médicales, pour lesquelles ces deux diagnostics sont déclarés, ne peut constituer une estimation valable de la fréquence de ces problèmes et peut tout au plus donner une indication très approximative des services rendus à cette population[82]. Ainsi, entre 1994 et 1999, en moyenne 1000 consultations médicales par an concernaient des jeunes de moins de cinq ans consultant pour un retard de développement, sans compter les services obtenus en milieu hospitalier. Pour le retard d'acquisition du langage, le nombre de consultations était en forte augmentation au cours de cette période, passant de 1400 en 1994-95 à 2200 en 1998-99. De plus, aucune donnée n'est disponible concernant le nombre de visites chez des psychologues ou chez des orthophonistes.

Dans les pays comme l'Australie ou les Pays-Bas, où l'on a procédé, dans le cadre de programmes ou de projets de recherche, à une identification plus systématique des sujets atteints du syndrome dans des institutions pour retard mental ou dans des écoles spécialisées, cette condition héréditaire demeure malgré tout sous-diagnostiquée *(voir section 6.1.3 pour plus de détails)*. L'ampleur de ce sous-diagnostic dépend des moyens mis en œuvre pour assurer le diagnostic des sujets atteints et le suivi familial,

[82] Ces données sont colligées par la RAMQ à des fins administratives et non scientifiques. La RAMQ formule plusieurs mises en garde relatives à l'utilisation de ses statistiques : d'une part, les médecins ne remplissent pas systématiquement cette information, particulièrement quand plusieurs problèmes sont évoqués lors d'une même consultation ; d'autre part, ces données reflètent le nombre de visites en dehors du milieu hospitalier et non le nombre de patients concernés. Enfin, il se pourrait que, pour le retard de développement, d'autres codes que le 315.9 soient utilisés à l'occasion, puisque celui-ci se rapporte au retard de développement non spécifique (excluant par exemple les retards attribuables à des causes neurologiques). Somme toute, ces données ne reflètent donc probablement qu'une partie des services consacrés à cette clientèle.

de la durée du programme et de la participation de la population ciblée à celui-ci. En Australie, environ 75 % des hommes atteints auraient bénéficié d'un diagnostic (Turner *et al.*, 1997), alors qu'aux Pays-Bas, ce taux serait inférieur à 50 % (de Vries *et al.*, 1997, 1998d). Il est fort probable que dans des régions où de tels programmes n'existent pas et où les familles touchées par le syndrome ont uniquement été identifiées dans le cadre de consultations cliniques, ce sous-diagnostic soit encore plus prononcé.

Au Québec, aucun effort systématique de dépistage des familles touchées par le syndrome n'a été entrepris et le dénombrement précis des personnes atteintes est d'autant plus difficile qu'il n'existe ni registre, ni association de parents pouvant fournir ces données. De plus, la prise en charge médicale, mais aussi sociale et éducative, des personnes atteintes semble extrêmement dispersée et il n'y a pas de centre spécialisé vers lesquels l'ensemble de ces personnes sont référées *(voir sections 5.3, 5.4, 5.5 et annexes IV et V)*. D'après des contacts informels et les données recueillies par l'entremise d'un questionnaire adressé à plusieurs professionnels de la santé, les spécialistes concernés (généticiens, neurologues, pédiatres, etc.) compteraient, à quelques exceptions près, peu de patients avec ce diagnostic dans leur clientèle[83].

Ces démarches ne nous ont donc pas permis d'estimer de façon fiable le nombre de Québécois chez qui un diagnostic du syndrome a été établi. Nous verrons ci-dessous dans quelle mesure les données recueillies auprès des laboratoires peuvent nous éclairer à cet effet.

Contrairement à l'incertitude entourant le dénombrement des sujets atteints, le Québec dispose d'une estimation fiable quant à la prévalence des prémutations. En effet, une étude effectuée dans la région de Québec et portant sur plus de 10 000 échantillons a évalué la prévalence de la prémutation à 1 sur 259 chez la femme (intervalle de confiance à 95 % : 1/373 - 1/198) (Rousseau *et al.*, 1995).

En résumé, le dénombrement précis des personnes atteintes du syndrome du X fragile au Québec est difficile étant donné qu'il n'existe ni registre, ni association, ni centre spécialisé pouvant fournir ces données. D'après un calcul théorique basé sur les estimés les plus récents de la prévalence, le Québec devait compter, en 2000, 250 enfants atteints de moins de 15 ans pour un total d'au moins 1377 personnes atteintes.

5.2 ORGANISATION DES SERVICES DE LABORATOIRE

Avant 1991, le syndrome du X fragile était diagnostiqué à l'aide des techniques de cytogénétique (*voir annexe II*) réalisées dans les laboratoires de pathologie ou parfois d'hématologie. Lorsque le diagnostic moléculaire est devenu disponible[84], les cliniciens ont dans un

[83] La grande majorité des spécialistes ne suivraient que quelques patients, et éventuellement leurs familles, et rares sont les cliniques qui en connaissent plus d'une vingtaine, même dans les centres universitaires. Mentionnons, à titre d'exception, le service de neurogénétique du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, puisqu'un effort plus substantiel de recensement de cette population a été réalisé en Estrie. En août 2000, la clinique comptait parmi ses patients 69 adultes et 43 enfants atteints, dont 19 adultes et 21 enfants touchés par une mutation complète, 49 adultes et 20 enfants présentant une prémutation et enfin un adulte et deux enfants portant une mosaïque. On estime que ce nombre de personnes correspond à environ une douzaine de familles fondatrices, mais il est difficile de déterminer le nombre de familles avec précision, puisque certaines personnes peuvent être apparentées à des degrés plus éloignés.

[84] Avant le développement des tests moléculaires directs basés sur l'identification de la mutation dynamique, les analyses cytogénétiques ont été complétées de façon transitoire par des analyses de liaison, basées sur l'iden-

premier temps fait appel à un laboratoire situé hors Québec. Dès la fin de 1991 cependant, des services de diagnostic moléculaire ont été offerts par le Service de biochimie[85] du pavillon Saint-François d'Assise du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ). Depuis 1997, le laboratoire de biologie moléculaire[86] de l'Hôpital Sainte-Justine offre également un test pour le syndrome du X fragile. Par ailleurs, la compagnie privée Procréa Biosciences Inc. offre également ce test moléculaire à ses clients, mais elle fait effectuer cette analyse par d'autres laboratoires.

5.2.1 Bilan des activités du laboratoire du Service de biochimie du pavillon Saint-François d'Assise du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Ce laboratoire a recours depuis 1991 à la méthode de référence discutée ci-dessus *(voir la section 3.4, le chapitre 4 et l'annexe II)* : le protocole de Southern blot décrit par Rousseau (Rousseau *et al.*, 1991) est utilisé pour l'ensemble des échantillons et, si nécessaire, la méthode de la PCR avec électrophorèse sur gel de polyacrylamide vient compléter l'analyse pour déterminer avec précision la taille des allèles normaux et des faibles expansions.

Pour la période allant de 1991 à août 1999, 3825 analyses moléculaires du gène FMR1 ont été effectuées. Le laboratoire répond à des demandes d'analyses moléculaires provenant de toutes les régions du Québec. Le nombre annuel de demandes a augmenté graduellement de 256 en 1992 pour atteindre 500 à 600 demandes annuelles depuis 1996.

D'après les données recueillies par le laboratoire, 11,6 % des analyses sont réalisées pour des personnes avec une histoire familiale du syndrome. Jusqu'à présent, 4,4 % des analyses ont été considérées urgentes. Celles-ci incluent les prélèvements provenant de fœtus et ceux des femmes enceintes avec une histoire familiale de retard mental ou une histoire familiale du syndrome.

Au total, 38 diagnostics prénatals ont été réalisés. Sur ce nombre, 22 fœtus se sont avérés porter des allèles normaux, 8 portaient une mutation complète dont un avait une mosaïque et 4 cas présentaient une prémutation. Dans trois cas, les résultats d'une biopsie chorionique ont du être confirmés par amniocentèse, deux fois pour préciser le statut de méthylation et une fois en raison d'une contamination maternelle. Par ailleurs, dans 4 cas, aucun diagnostic fiable n'a pu être établi à la suite d'une amniocentèse, en raison d'une quantité insuffisante de cellules dans deux cas et de résultats suspects mais atypiques sur deux autres prélèvements[87].

De nouvelles familles continuent à être repérées chaque année. Entre 13 et 19 familles sont identifiées annuellement, de sorte qu'au total 117 familles sont connues du laboratoire.

Les résultats des analyses effectuées à des fins cliniques depuis le début des opérations du

tification de marqueurs à proximité du gène. Nous ne nous attarderons cependant pas à cette approche dans le présent document.

[85] Initialement, l'Unité de recherche en génétique humaine et moléculaire.

[86] Initialement, le laboratoire de pathologie.

[87] Au total pour 38 patientes, 18 biopsies chorioniques ont été réalisées et 23 amniocentèses, dont trois pour confirmer des résultats de biopsies chorionique. Parmi ces amniocentèses, une analyse a dû être répétée, sur un surplus de culture cellulaire, et 4 n'ont pas fourni de diagnostic concluant.

laboratoire sont présentés au tableau 5.2. Bien que le nombre d'analyses réalisées chez des sujets masculins soit près de deux fois et demie plus élevé que chez les sujets féminins, la proportion de tests révélant une mutation complète ou une mosaïque est aussi, sinon plus, importante chez les femmes (5,3 versus 4,3 %). Toutefois, les raisons pour lesquelles les tests sont demandés pourraient diverger dans une certaine mesure, ce qui semble corroboré par la répartition par âge des personnes chez qui une mutation complète ou une mosaïque a été identifiée (Tableau 5.3). Chez l'homme, 72 % des diagnostics sont établis avant l'âge de 15 ans, ce qui porte à croire que la majorité des analyses sont demandées chez des sujets symptomatiques, alors que, chez les femmes, le diagnostic tend à être posé plus tardivement. Le groupe de femmes (57 %) diagnostiquées entre 15 et 65 ans comporte sans doute davantage de personnes asymptomatiques ou peu symptomatiques, identifiées dans le cadre d'un dépistage familial.

Tableau 5.2 : Nombre d'analyses effectuées entre 1991 et août 1999 et résultats selon le sexe

	FM	MOS.	PM	DÉLÉTION	NORMAL	TOTAL
Femmes	51	7	140	1	894	**1093**
Hommes	91	25	33	1	2580	**2730**
Total	142	32	173	2	3474	**3823**

Légende : **FM** : mutations complètes ; **Mos.** : mosaïques ; **PM** : prémutations.
Source : Service de biochimie, Pavillon Saint-François d'Assise, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), novembre 1999.

Tableau 5.3 : Nombre de personnes chez qui une mutation complète ou une mosaïque a été identifiée selon le sexe et le groupe d'âge

TRANCHE D'ÂGE	HOMMES	FEMMES	TOTAL
0-5 ans	50	9	59
6-14 ans	32	14	46
15-65 ans	31	31	62
66 ans et +	0	1	1
Total	113	54	168

Source : Service de biochimie, Pavillon Saint-François d'Assise, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), novembre 1999.

Il semble toutefois, d'après les renseignements obtenus par questionnaire auprès de certains professionnels concernés, que, depuis quelques

années, le diagnostic du syndrome du X fragile soit évoqué de plus en plus chez des enfants d'âge préscolaire, et qu'une attention croissante soit portée à l'évaluation des filles.

5.2.2 Bilan des activités du laboratoire de biologie moléculaire de l'Hôpital Sainte-Justine

Ce laboratoire a mis sur pied en 1997 un test utilisant la méthode de la PCR en première intention, avec confirmation par la méthode de Southern lorsqu'une prémutation est décelée ou qu'une mutation complète est suspectée. Cette méthode est inspirée d'une note technique de Hilbert et Sabine (1996) et repose sur une amplification au moyen d'une ADN-polymérase plus stable à température élevée, afin d'améliorer l'amplification de l'expansion trinucléotidique, et d'une visualisation des produits d'amplification marqués par incorporation de nucléotides radioactifs. Il s'agit donc d'une méthode alternative, dont la validité n'a pas encore été documentée dans la littérature. Le laboratoire procède aux précautions d'usage pour la méthode de la PCR et a entrepris en 1999 un projet de validation de sa méthode, portant sur un nombre relativement limité d'échantillons, en collaboration avec le laboratoire du CHUQ. Les résultats préliminaires de cette étude indiquent que, pour une proportion importante (de l'ordre de 25 %) d'échantillons comportant des mosaïques alléliques selon la méthode de référence, la méthode alternative a révélé seulement les prémutations et non les allèles avec mutation complète (Communication personnelle, Dr F. Rousseau, Pavillon Saint-François d'Assise, Centre hospitalier universitaire de Québec, et Dr L. Oligny, Hôpital Sainte-Justine, Montréal). L'impact que peuvent avoir ces erreurs de classification sur le plan du pronostic justifie la décision des responsables du laboratoire de revoir leur protocole diagnostique et d'effectuer des contrôles systématiques des échantillons déjà analysés et ayant révélé des prémutations. Le protocole sera donc modifié pour tenir compte des avantages de la méthode de référence.

Fin novembre 1999, le laboratoire avait effectué un total de 687 analyses moléculaires du gène FMR1, le nombre de demandes étant passé de 178 en 1997 à 260 pour les premiers 11 mois de 1999. Le laboratoire répondait initialement surtout à des demandes émanant des médecins de l'hôpital, mais le nombre de demandes provenant d'autres hôpitaux ou de cliniques de Montréal et de sa périphérie représente actuellement environ 10 à 20 % de l'ensemble des demandes. Un diagnostic de mutation complète a pu être établi pour 8 femmes et 26 hommes (soit pour 4,95 % des personnes testées) et une prémutation a été identifiée chez 13 femmes et 4 hommes. Le nombre de familles correspondantes et la proportion d'analyses demandées pour histoire familiale du syndrome ne sont pas connus. Un seul diagnostic prénatal a été réalisé à partir d'un prélèvement par amniocentèse.

5.2.3 Prévision de la demande de tests

Le nombre d'analyses demandées annuellement a connu une augmentation considérable, avoisinant les 700 à 800 au cours des dernières années. Cette augmentation est sans doute liée à une connaissance accrue du syndrome par les professionnels de la santé, à la diffusion de l'information relative aux tests moléculaires, et à l'établissement de recommandations par les associations professionnelles américaines concernant les indications de recours aux tests. À cet égard, on assisterait présentement à un nombre croissant de demandes de diagnostic chez des enfants présentant un retard de développement et des troubles d'apprentissage.

voire des tendances autistiques ou un déficit d'attention avec ou sans hyperactivité. Cette tendance est observée apparemment dans plusieurs centres universitaires et les demandes d'analyse ne proviennent pas seulement de généticiens ou des diverses spécialités pédiatriques, mais aussi des pédiatres de première ligne, des pédopsychiatres, des obstétriciens et des généralistes.

En comparant le nombre attendu de sujets atteints du syndrome au Québec (*tableau 5.1*) avec le nombre approximatif de sujets chez qui un diagnostic a été établi d'après les données des laboratoires, il ressort que le syndrome demeure sous-diagnostiqué, au Québec comme ailleurs. Du fait que le dénombrement des familles est également incomplet et compte tenu de la tendance observée dans la plupart des centres spécialisés vers un diagnostic plus précoce reposant sur des indications plus larges, il est vraisemblable que la demande d'analyses se maintienne ou continue à croître au cours des prochaines années. De plus, si la diffusion de l'information devait se poursuivre, elle pourrait se traduire par un recours plus systématique au test moléculaire dans le cadre des bilans diagnostiques pour le retard mental et de développement et par une application plus rigoureuse des recommandations à cet effet. La situation actuelle pourrait aussi évoluer avec une connaissance accrue du syndrome chez les professionnels des milieux scolaires et des services de garde, amenant psychologues ou orthophonistes, par exemple, à référer plus fréquemment les enfants présentant des difficultés ou des retards.

D'autres facteurs, dont l'accessibilité au test et l'adoption de nouvelles stratégies de diagnostic ou dépistage, pourraient influencer la demande d'analyses pour le gène FMR1. L'accessibilité au test est liée entre autres à la capacité des laboratoires de répondre à la demande de tests et aux conditions de financement de ceux-ci. Le coût du test moléculaire est nettement moins élevé que celui du test cytogénétique, même si la méthode de référence utilisée est relativement laborieuse et qu'elle requiert plus de temps que certaines méthodes alternatives.

Le budget de fonctionnement du laboratoire de biologie moléculaire de l'Hôpital Sainte-Justine provient entièrement du budget hospitalier, mais une partie de l'équipement est antérieur à la fusion de divers laboratoires moléculaires et avait été défrayé à l'époque par des fonds de recherche. Des frais de 250 dollars sont facturés aux autres hôpitaux qui formulent une demande de caryotype et d'analyse moléculaire pour le gène FMR1. Le laboratoire du pavillon Saint-François d'Assise du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ) a initialement fourni le service pour le syndrome du X fragile en fonctionnant sur des budgets de recherche et en utilisant une infrastructure financée par des fonds de recherche. Actuellement, les frais de fonctionnement sont absorbés en partie par le Service de biochimie, le reste étant couvert par la facturation interhospitalière. En effet, la majorité des demandes d'analyse proviennent de l'extérieur du CHUQ et des frais de 100 dollars environ sont demandés pour l'analyse du sujet index, mais les analyses des apparentés sont effectuées gratuitement. Ces frais sont défrayés par les hôpitaux prescripteurs, en général à partir d'une enveloppe budgétaire fermée réservée aux maladies génétiques ou à partir du budget de la biologie médicale. Un facteur qui peut restreindre la demande d'analyses, mais surtout compromettre une accessibilité au test qui soit équitable sur le plan géographique, concerne

l'attribution de ces budgets spécifiques dédiés aux maladies génétiques et le plafonnement de ceux-ci.

Les laboratoires cités sont en mesure de continuer à répondre à la demande actuelle de tests, mais une augmentation marquée nécessiterait le recrutement et la formation de personnel supplémentaire. Il ne serait toutefois pas souhaitable de multiplier le nombre de laboratoires offrant le test, étant donné l'expertise requise pour sa réalisation et son interprétation, et l'importance d'une collaboration étroite entre les laboratoires de recherche et de services. La demande de test pourrait, par exemple, être substantiellement modifiée advenant que de nouvelles stratégies de diagnostic ou de dépistage soient adoptées, comme par exemple le dépistage des femmes enceintes. Cette éventualité est discutée au chapitre 6.

5.2.4 Récapitulatif

Les données recueillies auprès des laboratoires effectuant les analyses moléculaires au Québec fournissent une estimation approximative du nombre d'individus chez qui un diagnostic du syndrome du X fragile a été établi (au total 142 hommes et 66 femmes). Il ne s'agit bien entendu pas de données exhaustives, puisqu'un certain nombre de diagnostics ont pu être établis sur la base des analyses cytogénétiques[88] ou dans des laboratoires hors Québec. La comparaison de ces données aux estimations théoriques basées sur la prévalence du syndrome (910 hommes et 467 femmes) semble toutefois confirmer l'existence d'un sous-diagnostic du syndrome au Québec. Par ailleurs, lorsque l'on considère le nombre de personnes chez qui ces analyses ont été effectuées (4510 individus au total), d'une part, et le nombre de sujets pouvant présenter une déficience intellectuelle ou un retard de développement, d'autre part, il est clair que le test n'a été effectué que sur une fraction de la population à risque.

Deux laboratoires offrent des tests moléculaires pour le gène FMR1 : le laboratoire du département de biochimie du CHUQ (pavillon Saint- François d'Assise) offre le test depuis la fin de 1991 et le laboratoire de biologie moléculaire de l'hôpital Sainte-Justine a développé un test en 1997. La méthode de référence est en vigueur au laboratoire du département de biochimie du CHUQ, alors qu'au laboratoire de biologie moléculaire de Sainte-Justine, une méthode alternative avec PCR en première intention, dont la validation analytique n'a pas encore été documentée dans la littérature, a été utilisée initialement. À la lumière des résultats préliminaires d'un projet de validation récent, effectué conjointement avec le laboratoire du CHUQ, les responsables du laboratoire de Sainte Justine prévoient modifier le protocole diagnostique.

Le nombre de demandes d'analyses augmente progressivement, atteignant 700 à 800 tests annuellement depuis quelques années. Il semble qu'un nombre croissant de demandes sont effectuées pour un retard de développement et des troubles d'apprentissage et que les diagnostics tendent à être posés plus précocement. Il est vraisemblable que la demande se maintienne ou continue à croître au cours des

[88] De nombreux auteurs s'accordent pour dire que les résultats des analyses cytogénétiques devraient être confirmés par une analyse moléculaire, mais certains n'y recourent qu'en cas de résultats ambigus ou de discordance entre ques au Québec et, même si nous disposions du nombre de diagnostics établis par cytogénétique, nous ne saurions pas pour autant combien d'entre eux ont été confirmés ou infirmés par des analyses moléculaires.

prochaines années. Les budgets alloués à la facturation interhospitalière pour les tests en génétique sont un des facteurs pouvant restreindre la demande de tests et compromettre l'accessibilité équitable aux tests. Enfin, les laboratoires sont actuellement en mesure de répondre à la demande, mais, advenant une augmentation substantielle de celle-ci, le recrutement et la formation de personnel supplémentaire seraient requis.

Compte tenu de l'accroissement escompté de la demande de tests, sous-tendu à la fois par la situation actuelle de sous-diagnostic du syndrome et par les recommandations en matière de prescription formulées par les associations professionnelles, il peut être justifié de supporter deux laboratoires au Québec pour effectuer ces analyses. Cependant, il serait souhaitable que les protocoles diagnostiques soient harmonisés et que soit mis en place un mécanisme de contrôle de qualité.

5.3 ORGANISATION DES SERVICES CLINIQUES

Pour les familles dont un enfant présente des problèmes compatibles avec un diagnostic du syndrome du X fragile, les services cliniques sont impliqués à trois étapes différentes : celles du bilan diagnostique, de l'évaluation et du conseil auprès des familles, et le suivi clinique du sujet atteint, une fois le diagnostic établi. En ce qui concerne l'accès aux services cliniques pour le bilan diagnostique, force est de constater qu'il n'existe pas de centre de référence dédié au syndrome et que de multiples portes d'entrée dans le système de soins peuvent être empruntées par les familles ayant un enfant avec retard mental ou d'autres signes d'appel évocateurs. De plus, il existe une grande diversité des filières de recrutement (des contacts établis et des références effectuées dans les milieux médicaux, scolaires et préscolaires) menant à une évaluation du problème et à la demande d'un test pour confirmer ou infirmer le diagnostic.

Cette diversité tient, entre autres, au fait que le syndrome présente un spectre très large allant du simple retard d'apprentissage aux manifestations cliniques classiques du syndrome. Lorsque les premiers symptômes apparaissent, les parents vont le plus souvent consulter leur médecin de famille ou un pédiatre. Ils peuvent ensuite être référés vers des services spécialisés en neuropédiatrie, en pédopsychiatrie ou vers les cliniques de développement. Selon le type de professionnel consulté, le bilan diagnostique proposé pour la mise au point du retard de langage, du retard de développement ou de la déficience intellectuelle sera plus ou moins exhaustif. Comme on l'a mentionné à la section 3.3, des efforts ont été réalisés au cours des dernières années afin de favoriser la formulation de consensus quant au bilan diagnostique optimal pour les enfants souffrant de retard de développement ou de retard mental (Curry *et al.*, 1997), mais il faudra sans doute encore compter quelque temps avant que ces efforts ne se traduisent par une standardisation des pratiques sur le terrain. Par ailleurs, il n'est pas exclu qu'un tel bilan doive plutôt s'envisager comme un processus par étapes, avec référence vers diverses surspécialités selon les signes associés au retard de développement ou retard mental (signes neurologiques, comportementaux ou dysmorphiques, par exemple). Quant au bilan complet des habiletés cognitives et adaptatives de l'enfant, il peut être obtenu par l'intermédiaire des cliniques spécialisées en centres hospitaliers tertiaires, mais certains parents recourent plutôt à des services de psychologie en privé, les listes

d'attente pour les psychologues en milieu hospitalier étant très longues.

Les parents ayant un enfant avec retard de développement perçoivent souvent cette période précédant le diagnostic clinique et la confirmation éventuelle d'une déficience intellectuelle comme extrêmement pénible, en raison de l'anxiété générée par l'incertitude diagnostique et pronostique, de l'ampleur des enjeux pour le futur de leur enfant et de la famille, du ballottement d'un service médical à l'autre et du temps requis pour aboutir à une conclusion définitive. Or, du point de vue médical, le bilan diagnostique est souvent entrepris de façon très progressive, sauf pour les cas les plus sévères, en raison de l'apparition insidieuse des premiers symptômes et du chevauchement important entre le rythme de développement normal et les signes précurseurs, sous forme de retard de développement ou de langage, de problèmes de déficience intellectuelle. On ne souhaite donc pas alarmer inutilement l'entourage et étiqueter trop hâtivement des enfants dont le développement est lent par rapport à la moyenne, mais qui finiront par rattraper leurs pairs. Néanmoins, une approche plus systématique du bilan permettrait peut-être de réduire les délais et le ballottement d'un service à l'autre, tout en favorisant une utilisation plus efficace des ressources affectées à ces services.

Lorsqu'une histoire familiale de retard mental ou du syndrome du X fragile est connue ou lorsque le diagnostic de syndrome du X fragile a été établi, la famille est habituellement référée vers un service de génétique. Selon les cas, les services de génétique médicale peuvent donc participer au bilan diagnostique, mais ils sont davantage sollicités pour offrir le conseil génétique et procéder au dépistage des porteurs au sein de la famille. Dans la mesure où les généticiens se font référer un nombre limité de familles avec le syndrome, ils sont généralement en mesure de répondre à la demande actuelle, mais leur nombre restreint ne leur permettrait sans doute pas de participer plus activement au bilan diagnostique de tous les enfants avec retard mental ou retard de développement. Par ailleurs, dans les familles connues, les personnes concernées ne se sont pas toutes prévalues du conseil génétique. Cette réalité s'explique par un ensemble de facteurs qui sont majoritairement liés à la demande de consultation de la part des apparentés, demande qui repose notamment sur la qualité de la communication entre les membres d'une famille pour acheminer l'information et sur le besoin que ressentent les apparentés de consulter. Ces besoins se manifestent notamment lorsqu'une femme enceinte ou désirant le devenir veut savoir si elle est porteuse de la prémutation.

La prise en charge médicale subséquente au diagnostic consiste à faire un suivi régulier pour surveiller les manifestations cliniques habituelles du syndrome et prévenir les complications (AAP, 1996 ; Hagerman, 1996a ; de Vries *et al.*, 1998b). Pour le syndrome du X fragile, ce sont les troubles du comportement qui, au-delà de la petite enfance, motivent le plus souvent le suivi médical. Ce suivi peut être réalisé, selon les problèmes prédominants, par le généticien, le pédiatre, le médecin de famille, les cliniques de développement ou les autres spécialistes impliqués à l'étape du diagnostic. Une récente enquête auprès de parents d'enfants ayant une déficience intellectuelle indique que ceux-ci déplorent souvent la façon dont le diagnostic est annoncé et le manque de support psychosocial offert à cette occasion, ainsi que le manque de référence vers les autres secteurs qui pourraient répondre à leurs besoins (Bouchard et Pelchat, 1994 ; Perreault, 1997). Les médecins impliqués ne sont pas toujours entourés d'une équipe de professionnels pouvant participer au support

psychosocial et même si c'est le cas l'accès à ces services en temps opportun est souvent compromis par de longues listes d'attente. Quant au suivi, une coordination des services est parfois assumée par une infirmière-coordonnatrice (dans les cliniques spécialisées) ou par le médecin traitant, mais il y a généralement peu de contacts entre le milieu médical et les autres partenaires des milieux de garde, des milieux scolaires, des CLSC et des centres de réadaptation.

Récapitulatif

Concernant l'accès aux services de diagnostic, on constate une grande diversité des filières de recrutement et des portes d'entrée, qui s'explique notamment par le large spectre des manifestations du syndrome et son expression variable selon les étapes du développement de l'enfant, mais également par l'absence de centralisation des services[89]. De plus, le bilan diagnostique dépend dans une certaine mesure des médecins consultés et nous sommes portés à croire qu'une standardisation des pratiques et/ou une dissémination plus large de protocoles d'évaluation des enfants avec retard de développement ou retard mental pourrait accélérer le processus, tout en favorisant une utilisation plus efficace des ressources et en conciliant le meilleur intérêt des enfants et les besoins des parents.

Dans l'état actuel de l'organisation des services, les généticiens répondent aux besoins exprimés par les familles touchées par le syndrome, mais le bilan complet de ces familles n'est pas toujours effectué. Les services de suivi sont plus aléatoires, étant fonction des professionnels initialement contactés, et le support psychosocial est parfois difficile à obtenir en temps opportun.

[89] Ces problèmes d'accès aux services de diagnostic ont été rapportés ailleurs et ne sont donc pas uniques au Québec (Bailey *et al.*, 2000).

Enfin, le manque de communication et collaboration entre les milieux médicaux et de la rééducation/réadaptation se traduisent souvent par un manque de référence vers les services de rééducation et d'adaptation sociale à la suite du diagnostic.

5.4 Organisation des services de rééducation[90] et d'adaptation sociale

Comme nous l'avons détaillé à la section 1.5, les services requis par les personnes atteintes du syndrome du X fragile dépassent le cadre des services médicaux proprement dits, impliquant également des services de rééducation fonctionnelle, d'adaptation sociale et le support psychosocial auprès du patient et de sa famille. L'intervention d'un ensemble de professionnels peut donc être nécessaire selon l'âge, la présentation clinique de la personne atteinte et le support dont bénéficie la famille dans son milieu.

Différents secteurs du réseau de la santé et des services sociaux dispensent des services de rééducation et d'adaptation sociale, principalement les centres de réadaptation, mais également le milieu hospitalier et les Centres locaux de services communautaires (CLSC). Certains de ces services peuvent également être obtenus par l'intermédiaire du réseau de l'éducation, dont nous traiterons dans la section 5.5. À l'annexe IV, nous passons en revue le rôle des centres de réadaptation et l'implication des autres secteurs à cet égard. Nous y évoquons aussi les orientations et politiques qui ont sous-tendu les changements survenus au cours des dernières décennies dans les services aux personnes ayant une déficience intellectuelle (DI) et qui ont été marquées surtout par une volonté de désinstitutionnaliser ces personnes pour favoriser leur intégration sociale. Ci-dessous, nous nous concentrerons sur l'impact de l'organisation actuelle des services sur les familles aux prises avec le syndrome du X fragile.

Selon la *Loi sur les services de santé et les services sociaux* de 1991, les Centres de réadaptation ont pour mission d'offrir les services d'adaptation, de réadaptation et d'intégration sociale aux personnes qui en raison de leurs déficiences requièrent de tels services et d'offrir des services d'accompagnement et de support à l'entourage de ces personnes[91]. À cette fin, ils doivent procéder à l'évaluation des besoins de ces personnes et s'assurer que les services soient offerts, soit au centre de réadaptation, soit dans le milieu de vie de la personne, soit par d'autres personnes ou organismes aptes à leur venir en aide. Si plusieurs

[90] Nous avons adopté ici une terminologie dont l'usage n'est pas répandu au Québec. Nous souhaitions cependant pouvoir distinguer aisément entre deux formes de services dont le moment privilégié et le type d'intervention, d'une part, et la distribution et l'accessibilité, d'autre part, ne sont pas comparables. Par services de rééducation nous entendons les services offerts par les professionnels spécialisés en orthophonie, ergothérapie et physiothérapie. Si l'objectif ultime visé par tous les services est l'insertion sociale des personnes ayant une déficience, les services de rééducation agissent essentiellement au niveau de la déficience et de l'incapacité de celles-ci, alors que les services d'adaptation sociale interviennent davantage (pas exclusivement) au niveau du handicap. De plus, pour les personnes touchées par le syndrome du X fragile, l'intervention des services de rééducation est cruciale dès la petite enfance et tout au long de l'enfance, tandis que les services d'adaptation sociale seront utiles tout au long de leur vie. Enfin, les services de rééducation sont présents, comme nous le discutons ci-dessous, dans les milieux médical et scolaire et dans les centres de réadaptation (en déficience physique plus qu'en déficience intellectuelle), mais ils sont relativement peu accessibles. Les services d'adaptation sociale, quant à eux, sont surtout offerts par les centres de réadaptation et les CLSC, sauf pour ce qui est de l'adaptation au milieu du travail, qui appelle à la participation de plusieurs partenaires.

[91] L.R.Q., c. S-4.2, art. 84 (Québec, 1999b).

établissements sont impliqués dans l'offre de services, l'établissement qui dispense la majeure partie des services, ou un intervenant désigné après concertation, doit élaborer le plan de services individualisé (PSI)[92], alors que chaque établissement élabore son propre plan d'intervention (PI).

Comme le syndrome du X fragile peut se manifester initialement par un retard du langage et un retard de développement, et que la déficience intellectuelle n'est souvent documentée qu'une fois l'âge scolaire atteint, deux types de centres de réadaptation peuvent être interpellés par cette clientèle : les Centres de réadaptation pour les personnes présentant une déficience intellectuelle et les Centres de réadaptation pour personnes ayant une déficience physique. C'est, en effet, sur la base de la déficience, intellectuelle ou physique, que les services sont accordés, alors que la connaissance de l'étiologie spécifique n'est pas un facteur déterminant l'accès aux services.

Dans les faits, les services dispensés directement par les Centres de réadaptation pour les personnes présentant une déficience intellectuelle (CRPDI) concerneraient surtout le soutien à la famille[93] et la stimulation précoce pour les plus jeunes[94], et, à partir de l'adolescence, l'orientation professionnelle[95] et le soutien à la vie résidentielle (FQCRPDI, 1994). Les Centres de réadaptation pour personnes ayant une déficience physique (CRPDP) offrent, entre autres, des services aux personnes ayant une déficience du langage ou de la parole ou de multiples déficiences. Les services dispensés touchent à la fois la rééducation fonctionnelle (orthophonie, ergothérapie, etc.) et l'adaptation / réadaptation sociale.

Pour ce qui est des enfants avec un retard de développement, la situation est moins claire. La Fédération québécoise des Centres de réadaptation pour les personnes présentant une déficience intellectuelle (FQCRPDI) et la Fédération de la réadaptation en déficience physique du Québec (FRDPQ) ont publié en 1996 des orientations communes, qui prévoyaient qu'il revient aux établissements de réadaptation en déficience physique de suivre les enfants avec RD tant que des indices sérieux de déficience intellectuelle n'ont pas été décelés (FRDPQ et FQCRPDI, 1996). Cette entente a été mise en pratique dans quelques régions seulement.

Il est, par ailleurs, possible d'obtenir des services de rééducation et de psychologie en milieu hospitalier, mais l'accès en est généralement restreint par de longues listes d'attente. Les CLSC ont une responsabilité à assumer au niveau des soins à domicile et du soutien familial, le répit-gardiennage et le soutien psychosocial étant particulièrement importants pour les familles aux prises avec le syndrome du X fragile. Les travailleurs sociaux des CLSC ont aussi un rôle substantiel à jouer sur le plan de l'orientation vers les services les plus appropriés et de l'accompagnement à l'obtention d'un support financier, deux domaines où l'offre d'information doit être assortie d'une aide concrète pour les démarches administratives. Des différences

[92] L.R.Q., c. S-4.2, art. 103 (Québec, 1999b).

[93] Le soutien à la famille, et en particulier le répit-gardiennage, relèvent aussi de la responsabilité des CLSC.

[94] Les CRPDI disposent cependant rarement d'orthophonistes, de sorte que les services offerts au cours de la petite enfance ne répondent peut-être pas aux besoins les plus urgents des enfants avec un syndrome du X fragile qui souffrent généralement d'un sérieux retard de l'acquisition du langage.

[95] D'autres organismes jouent également un rôle au niveau des programmes d'adaptation professionnelle (le ministère de l'Éducation, le ministère de la Sécurité sociale, Emploi Québec, l'Office des personnes handicapées du Québec).

notables, qui témoignent des orientations privilégiées par les CLSC par rapport à cette mission générale, existent néanmoins dans les services offerts aux personnes présentant une déficience intellectuelle.

Ainsi, comme pour les services cliniques, il existe, dans certaines régions, plusieurs points de services et une multiplicité de cheminements possibles quant à l'accès aux services de rééducation et d'adaptation sociale. Coordonner ces services représente un défi de taille. Bien que les CRPDI assument souvent cette coordination pour la clientèle qu'ils desservent et que leur mission leur demande de travailler en complémentarité avec d'autres organismes, la collaboration avec ceux-ci n'est pas encore toujours bien établie, malgré les mesures déployées au niveau structurel et au niveau de la prise en charge individuelle.

Au niveau organisationnel, des efforts ont été entrepris dès la fin des années 80, avec l'élaboration de mécanismes d'accès, le développement de Programmes régionaux d'organisation de services (PROS), et l'entente entre la fédération des CRPDI et la fédération des CRPDP sur la prise en charge des enfants avec retard de développement (FQCRPDI et FQDPD, 1996)[96]. En pratique cependant, ces efforts de concertation se sont soldés par des solutions fortement dépendantes des régions, qui n'ont pas été systématiquement mises en œuvre sur le terrain et qui n'ont pas eu le suivi nécessaire (Lamarre, 1998). Dans l'ensemble, une bonne collaboration est en train de s'installer entre les CRPDI et les CLSC[97], mais la collaboration entre les centres de réadaptation, les cliniques spécialisées et le milieu scolaire semble encore très fragmentaire et peu fonctionnelle. À titre d'exemple, plusieurs observateurs privilégiés s'accordent pour dire qu'en raison des contraintes budgétaires et pour éviter une duplication de services, les CRPDI ont tendance à laisser la responsabilité à l'égard des enfants atteignant l'âge scolaire au milieu scolaire[98]. Le manque de collaboration à l'occasion de cette transition entraîne une rupture dans la continuité des services de rééducation, vient bouleverser le plan de service éventuellement établi et force les parents à reprendre des démarches pour l'obtention de nouveaux services (Perreault, 1997).

Au niveau de la prise en charge des personnes concernées, le plan de services individualisé (PSI) est *a priori* un excellent outil non seulement d'adaptation des services aux besoins des personnes, mais également de coordination de ces mêmes services, puisqu'en principe tous les intervenants impliqués participent à l'élaboration du PSI et que celui-ci constitue en quelque sorte un engagement pour l'offre de services. Cependant, seulement une minorité de personnes bénéficient d'un plan des services, leur propre implication dans le processus, ou celle de leur famille, est encore variable et cet outil à lui seul ne permet évidemment pas de résoudre les problèmes d'accessibilité aux services pour lesquels les ressources ne sont pas disponibles

[96] Quelques tables de concertation régionales auraient aussi impliqué les organismes communautaires, les municipalités, les centres jeunesse, et les services de santé mentale (Lamarre, 1998). D'autres acteurs qui pourraient être impliqués à l'échelle régionale dans ces concertations seraient les services de garde à l'enfance, les commissions scolaires, le milieu du travail et le milieu des loisirs.

[97] Suite à l'instauration de mécanismes d'accès spécifiques aux CRPDI, les CLSC sont devenus la porte d'entrée privilégiée pour l'accès aux services dispensés ou coordonnés par les CRDPI.

[98] Pour un certain nombre d'enfants, les centres de réadaptation continuent à offrir des services d'assistance éducative à domicile.

(Lamarre, 1998). Enfin, les efforts réalisés, aussi bien au niveau des organisations qu'au niveau des intervenants, ne concernent généralement que le réseau de la santé et des services sociaux et la coordination intersectorielle laisse davantage à désirer[99].

Quant aux services disponibles, les enquêtes réalisées à la demande du MSSS (Perreault, 1997 ; Lamarre, 1998) démontrent que le soutien aux personnes ayant une DI et à leurs familles constitue un des maillons faibles du système actuel. Dans le contexte des coupures budgétaires des dernières années, aussi bien dans le réseau de la santé et des services sociaux que dans celui de l'éducation, les listes d'attente sont très longues en raison d'un manque de ressources humaines et financières. À ce chapitre, les services d'orthophonie surtout, ainsi que d'ergothérapie et de psychologie, sont particulièrement difficiles à obtenir, aussi bien en milieu hospitalier que dans les CRPDP (Perreault, 1997 ; Lamarre, 1998). De plus, en raison de la faible disponibilité de ces professionnels et en lien avec une approche misant sur la compétence et favorisant la pleine participation des parents, ceux-ci doivent souvent assumer eux-mêmes une partie des soins de rééducation, les professionnels leur enseignant les exercices et limitant ainsi leur interaction avec l'enfant à une évaluation régulière de leurs besoins avec adaptation des services en conséquence. Plusieurs parents se plaignent qu'on leur retire ainsi une opportunité de répit, alors que les services de répit-gardiennage et le soutien psychosocial sont aussi parmi les plus difficiles à obtenir pour ces familles. En ce qui concerne les CRPDI, la clientèle adulte, majoritaire, semble plus affectée par les listes d'attente que la clientèle d'enfants, bien que des problèmes soient aussi signalés pour les services de stimulation précoce, ainsi que pour les ressources d'hébergement.

En plus des listes d'attente pour les services spécialisés, le manque de ressources humaines et financières entraîne aussi un roulement important au niveau des intervenants ce qui entrave la continuité des services (Perreault, 1997). Cette continuité des services est importante pour les

[99] Des efforts de concertation semblent cependant en cours entre le ministère de l'Éducation (MEQ), le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et le ministère de la Famille et de l'Enfance, en rapport avec le processus de révision de la politique en adaptation sociale du MSSS et de la politique en adaptation scolaire du MEQ. Dans le nouveau plan d'action en matière d'adaptation scolaire du MEQ (MEQ, 1999a) sont identifiés un certain nombre de domaines qui feront l'objet d'une concertation plus poussée, tels que les services aux enfants handicapés de quatre ans et le soutien au personnel intervenant auprès des enfants présentant un déficit de l'attention.

enfants avec des problèmes de développement et nous savons que les enfants avec le syndrome du X fragile sont particulièrement sensibles à la stabilité de leur environnement, stabilité qui se trouve déjà compromise par les transitions normales dues à l'âge (garderies - milieu scolaire, milieu scolaire - milieu du travail, etc.), mais en plus par les réorientations fréquentes entre divers points de services. Enfin, les restrictions budgétaires, conjuguées aux problèmes de coordination mentionnés ci-dessus, conduisent, de la part des organisations, à des pratiques de délestage de responsabilités et de services envers certaines clientèles (Lamarre, 1998). Les clientèles les plus vulnérables à cet égard sont celles qui ne cadrent pas parfaitement avec les missions des organisations existantes, soit parce qu'elles présentent des problèmes rares, complexes ou méconnus, soit parce qu'elles combinent plusieurs types de déficiences. Ces clientèles, dont les familles avec le syndrome du X fragile, risquent donc de tomber entre deux chaises et de ne pouvoir bénéficier des ressources dont elles ont besoin. Si l'accessibilité aux services semble moins problématique pour des syndromes mieux caractérisés, tel le syndrome de Down, l'ensemble des problèmes évoqués ci-dessus a, par contre, été recensé dans le cadre d'un plan d'action spécifique aux personnes autistes (Morin, 1996). L'autisme[100] et le syndrome du X fragile constituent des exemples de pathologies affectant le développement, dont le diagnostic est difficile, la présentation variable, et dont la prise en charge peut relever de plusieurs réseaux.

Récapitulatif

Plusieurs types d'organisation offrent donc des services de rééducation et d'adaptation sociale et il est fort probable que les services dont bénéficient les familles touchées par le syndrome du X fragile soient extrêmement variables. Leurs besoins ne sont, bien entendu, pas identiques, mais les services reçus semblent avant tout dépendre des professionnels contactés lors de l'identification du problème (porte d'entrée) et des organismes vers lesquels elles ont été référées par la suite.

Malgré la multiplicité des points de services et les efforts de coordination entrepris au niveau du réseau de la santé et des services sociaux, les parents des enfants avec le syndrome du X fragile sont confrontés à de nombreux problèmes. D'une part, étant donné la nature du syndrome, ils sont particulièrement susceptibles d'être victimes des pratiques de délestage et d'exclusion, liées à la définition des clientèles cibles des centres de réadaptation. D'autre part, ils ont, comme les autres parents d'enfants avec des déficiences, à subir les conséquences d'un manque de ressources pour certains services de rééducation (listes d'attente pour orthophonistes, psychologues, ergothérapeutes) et d'adaptation sociale. Enfin, ils se retrouvent malheureusement souvent seuls, sans aide ni orientation et information adéquate, pour assumer un nombre important de démarches administratives en vue d'obtenir des services ou d'en assurer la continuité. Sur le plan des services sociaux, le maillon faible est d'ailleurs le support aux familles qui ont déjà à assumer la prise en charge quotidienne de leurs enfants.

[100] L'autisme se caractérise notamment par un retard de développement des interactions sociales, par des troubles de la communication (dont un retard d'acquisition du langage), par un répertoire restreint, répétitif et stéréotypé d'activités, d'intérêts et de comportements. Il est accompagné d'une déficience intellectuelle dans 75 % des cas (Morin, 1996). Contrairement au syndrome du X fragile, il s'agit d'une association de manifestations comportementales, sans étiologie et sans marqueur biologique connus, ce qui rend le diagnostic et la délimitation du syndrome encore plus difficiles (Feinstein et Reiss, 1998).

Des efforts en vue d'améliorer la coordination et la continuité des services ont été entamés et devraient être encouragés. Pour le syndrome du X fragile, une meilleure connaissance de la nature hétérogène et évolutive du syndrome pourrait faire valoir les besoins spécifiques de ce type de clientèle et la nécessité de repenser le partage des responsabilités à leur égard. Si tel était le cas, on pourrait s'attendre à ce que l'établissement plus systématique du diagnostic, par le recours au test moléculaire, puisse améliorer l'accès aux services de rééducation et d'adaptation sociale ainsi que leur planification.

5.5 Organisation des services éducatifs

Pour nous permettre d'apprécier le type de cheminement scolaire qu'empruntent les enfants ayant un syndrome du X fragile et la nature des services dont ils bénéficient au cours de leur éducation, nous devrons nous fier en grande partie aux données concernant la scolarisation des élèves handicapés ou en difficulté d'adaptation ou d'apprentissage (EHDAA). En effet, les statistiques en provenance du ministère de l'Éducation du Québec (MEQ) sont disponibles selon cette catégorisation et non selon le diagnostic étiologique. À partir des données disponibles pour les lieux de scolarisation des EHDAA, présentées à l'annexe V, nous tenterons, ci-dessous, d'extrapoler la situation qui prévaut pour les enfants avec le syndrome du X fragile et d'analyser les difficultés auxquelles sont confrontées leurs familles.

En annexe, nous passons aussi en revue brièvement le contexte législatif qui régit les services éducatifs, ainsi que les idées et politiques qui ont orienté les changements survenus au cours des dernières décennies. L'évolution s'est faite d'un système scolaire ségrégué vers une intégration des enfants handicapés dans le milieu régulier, mais cette évolution ne s'est pas faite au même rythme dans tous les milieux et pour tous les types de handicaps. De plus, il persiste des confrontations entre différents courants de pensée, de sorte que le débat sur l'intégration scolaire n'est pas clos et que des ajustements sont encore à prévoir.

Les orientations et politiques ministérielles appuient une intégration scolaire reposant sur un cheminement scolaire aussi normal que possible et une double (MEQ, 1978), voire triple[101], orientation de l'éducation, qui se doit de favoriser à la fois l'apprentissage et l'insertion sociale des enfants. Du point de vue législatif, les commissions scolaires sont tenues d'adapter les services éducatifs aux besoins des élèves handicapés et des élèves en difficulté d'apprentissage, mais elles disposent d'une certaine latitude dans le choix des services offerts. En effet, deux modalités différentes sont prévues par la loi : l'intégration des élèves dans des classes régulières avec diverses formes de support à l'élève ou à l'enseignant (services intégrés) et le regroupement des élèves dans des classes ou des écoles spécialisées (services ségrégués). Si l'intégration est privilégiée dans la version la plus récente de la *Loi sur l'instruction publique*[102] (LIp) et dans la Politique de l'adaptation scolaire de 1999 (MEQ, 1999b), l'implantation de l'ensemble des mesures prévues au Plan d'action en matière d'adaptation scolaire

[101] En plus de l'instruction et de la socialisation des élèves, la qualification des élèves est maintenant inscrite dans la mission de l'école, en vertu de l'article 36 de la *Loi sur l'Instruction publique* dont la version la plus récente est entrée en vigueur en octobre 1999. Cet ajout cadre avec le virage du succès (c.-à-d. l'objectif de « passer de l'accès du plus grand nombre au succès du plus grand nombre ») entrepris dans le contexte de la réforme de l'éducation.

[102] L.R.Q., c.I-13.3 (Québec, 1999).

se fera progressivement au cours d'une période de cinq ans (MEQ, 1999). En pratique, on peut penser que les modalités d'organisation privilégiées diffèrent encore largement d'une commission scolaire à l'autre, allant de l'offre d'une gamme de services à l'exclusion d'une des deux modalités. Les différences régionales étaient en effet très importantes (Garon, 1997). Une fois le choix de l'école arrêté (la décision finale revient aux commissions scolaires), c'est au directeur de l'école que revient la responsabilité d'établir le plan d'intervention adapté aux besoins de l'élève, avec l'aide de celui-ci, de ses parents et du personnel de l'école qui dispense les services à cet élève.

Globalement, environ 1,30 % de la clientèle scolaire du secteur public des niveaux préscolaire, primaire et secondaire présenterait un handicap et environ 11 % des élèves présenteraient des difficultés d'apprentissage et d'adaptation (Ouellet, 1997). La proportion d'élèves avec une déficience intellectuelle identifiée comme telle correspondrait à 1,13 % de l'effectif scolaire total du secteur public, mais un sous-dénombrement est fort vraisemblable, particulièrement pour les déficiences intellectuelles légères. Davantage d'enfants présentant un handicap sont intégrés dans les classes régulières que par le passé *(voir détails dans l'annexe V)*, bien que l'intégration des élèves avec une déficience intellectuelle et des déficiences multiples se fasse plus lentement que pour d'autres types de handicaps. Le type de scolarité privilégié dépend cependant beaucoup du niveau de scolarité (intégration nettement plus faible au secondaire qu'au primaire) et de la sévérité de l'atteinte (intégration moins fréquente si déficience plus sévère ou si troubles du comportement associés).

Nous ne sommes pas en mesure, d'après les données dont nous disposons, de dresser un portrait fidèle de la scolarité des enfants avec le syndrome du X fragile, d'une part, parce que ces enfants peuvent se retrouver dans différentes catégories de la classification des EHDAA du ministère de l'Éducation du Québec selon leur âge et leurs symptômes dominants (déficience intellectuelle isolée allant de légère à profonde, troubles du comportement, difficultés d'apprentissage, déficiences multiples), et d'autre part, parce que les solutions proposées dépendent largement des commissions scolaires. Enfin, il n'est pas rare de voir des enfants avec une déficience intellectuelle ballottés d'une modalité à l'autre tout au long de leur scolarité (Beaupré *et al.*, 1995).

Bien qu'il existe donc certainement une grande variabilité dans les cheminements individuels, il est probable, si on se fie aux statistiques du Ministère et aux lieux de scolarisation pour les catégories dans lesquelles les enfants avec le syndrome du X fragile sont les plus susceptibles de se retrouver, que : 1) la majorité des enfants avec un syndrome de X fragile ont un parcours mixte au niveau primaire, fréquentant tantôt les classes régulières, tantôt les classes spéciales ; 2) les garçons, dont l'atteinte intellectuelle est en moyenne plus sévère, se retrouvent vraisemblablement en grande majorité dans une école spéciale au secondaire ; 3) l'importance des troubles du comportement associés à la déficience intellectuelle est un des facteurs déterminant le parcours de ces élèves.

Quel que soit le cheminement scolaire, l'accessibilité aux services complémentaires est essentielle pour les enfants ayant des besoins éducatifs particuliers. Le personnel spécialisé œuvrant auprès des EHDAA comporte des enseignants spécialisés (orthopédagogues), du personnel professionnel en rééducation et en intervention psychosociale, et du personnel de

soutien (techniciens en éducation spécialisée, préposés aux élèves handicapés, etc.). La qualité de l'intégration dépend ainsi largement des ressources qui y sont consacrées et les conditions de réussite ne semblent pas toujours réunies, en terme de ressources mais aussi de motivation et de formation de l'ensemble des intervenants (Conseil supérieur de l'éducation, 1996).

L'organisation actuelle des services éducatifs pour les EHDAA peut s'avérer lourde de conséquences pour les familles. Celles-ci sont en principe invitées à s'impliquer dans l'élaboration du plan de services pour leur enfant, mais cet outil n'est pas toujours utilisé et, lorsqu'il l'est, l'avis des parents ne reçoit pas nécessairement l'attention voulue[103]. Il arrive aussi que, malgré l'existence d'un plan d'intervention, les besoins identifiés ne puissent être comblés par manque de ressources. Dans un tel contexte de ressources rares ou inadéquates, les parents se voient souvent contraints de s'engager dans des démarches administratives et des négociations exigeantes, non seulement auprès des services sociaux, mais aussi auprès des écoles ou commissions scolaires afin d'obtenir des services qu'ils jugent satisfaisants. Pour les enfants atteints, le ballottement entre diverses institutions et le transport parfois très long vers les centres spécialisés[104] sont vus comme des facteurs déstabilisants à la fois pour leurs apprentissages et pour leur insertion sociale.

Par ailleurs, l'évaluation des expériences en matière d'éducation pour les enfants avec des problèmes cognitifs est, selon plusieurs auteurs, un des points faibles de la littérature[105] et ces expériences sont généralement effectuées sur des groupes hétérogènes[106]. L'impact que peuvent avoir ces différents cheminements, et en particulier l'intégration dans des classes régulières ou le parcours ségrégué, sur le développement des enfants avec le syndrome du X fragile est également peu étayé. Une évaluation conséquente avec les objectifs de l'intégration devrait porter sur l'atteinte du potentiel de développement, le degré d'autonomie fonctionnelle atteint et la qualité de l'intégration sociale. L'impact escompté à plus long terme serait l'intégration au milieu du travail. De ce point de vue, les cheminements actuellement constatés au secondaire ont vraisemblablement peu d'effet, puisque peu d'enfants avec une déficience intellectuelle suivent une formation professionnelle et qu'ils rencontrent rarement les préalables pour l'obtention d'un diplôme[107].

---

[103] La participation des parents est encouragée dans la Politique de l'adaptation scolaire de 1999, à la fois au niveau des conseils d'établissement, des comités consultatifs sur les services aux EHDAA et au niveau de l'élaboration et l'évaluation des plans d'intervention (MEQ, 1999b).

[104] Depuis la révision de la *Loi sur l'instruction publique*, les commissions scolaires sont tenues, en vertu de l'article 209, de privilégier l'offre de services le plus près possible du lieu de résidence lorsqu'elles ont recours à des ententes spéciales de services entre commissions scolaires.

[105] Le MEQ s'est d'ailleurs engagé à supporter le développement de la recherche en adaptation scolaire (MEQ, 1999a).

[106] Cette approche constitue un frein non seulement pour la recherche sur les interventions éducatives, mais également pour la recherche relative aux interventions pharmacologiques et à l'adaptation sociale (Dykens, 1995; Hagerman, 1999).

[107] L'orientation fondamentale de la nouvelle Politique de l'adaptation scolaire consiste à favoriser la réussite des EHDAA sur les plans de l'instruction, de la socialisation et de la qualification, en reconnaissant que la réussite puisse se traduire différemment selon les capacités des élèves (MEQ, 1999b). Concrètement, le ministère de l'Éducation du Québec prévoit dans son Plan d'action en matière d'adaptation scolaire faciliter l'accès à la formation professionnelle et établir une collaboration avec le ministère de la Santé et des services sociaux et le ministère de la Solidarité sociale pour assurer la continuité entre le milieu scolaire, celui de la réadaptation et le marché du travail (MEQ, 1999a).

Malgré l'absence d'études contrôlées sur l'efficacité d'interventions spécifiques auprès d'enfants présentant le syndrome du X fragile, l'expérience acquise dans certains centres de référence (au Colorado, par exemple) incite les experts à recommander des approches éducatives personnalisées adaptées aux caractéristiques du syndrome (Wilson *et al.*, 1994 ; Bailey et Nelson, 1995 ; Scharfenaker *et al.*, 1996 ; Abbeduto et Hagerman, 1997). Ainsi, un certain nombre de caractéristiques du développement cognitif et comportemental de ces enfants (*voir sections 1.3 et 1.5*) devraient entrer en ligne de compte lors de l'élaboration des plans de services individualisés et lors des décisions relatives au cheminement scolaire. À titre d'exemple, retenons l'importance des troubles du langage et du retard de développement, qui nécessitent une intervention précoce de la part des professionnels en rééducation. Les difficultés d'abstraction et de généralisation, et le déclin relatif des habiletés cognitives et adaptatives à partir de l'adolescence, font qu'une adaptation du curriculum est souhaitable assez rapidement pour privilégier l'acquisition, par des activités concrètes et relatives aux activités quotidiennes, des habiletés de base qui conditionnent l'autonomie ultérieure et l'intégration sociale. L'hypersensibilité aux stimulations auditives, et l'aggravation des troubles de l'attention qui peut en découler, justifient une intégration dans des groupes de taille restreinte. L'intolérance face aux changements environnementaux souligne le besoin d'un milieu stable et sécurisant et l'importance de préparer adéquatement toutes les phases de transition. À l'inverse, la tendance au mimétisme de ces enfants fait en sorte que leur intégration dans des groupes hétérogènes avec des enfants présentant des troubles du comportement ou des retards importants peut se révéler un choix moins favorable que l'intégration en classe régulière sur le plan des modèles sociaux et comportementaux. Ces particularités soulignent qu'un environnement adapté est essentiel pour favoriser l'apprentissage et la socialisation de ces enfants.

Une importance croissante est par ailleurs accordée, dans la littérature portant sur le retard mental, à l'établissement du diagnostic étiologique (AAMR, 1992 ; King *et al.*, 1997). S'il reste pertinent d'appuyer les décisions relatives à chaque enfant sur un examen approfondi de leurs habiletés adaptatives, plusieurs auteurs notent le manque d'instruments standardisés pour juger de ces habiletés et soulignent que la connaissance du diagnostic étiologique peut aussi contribuer à moduler les interventions, surtout pour les entités cliniques, comme le syndrome du X fragile, dont les phénotypes comportementaux, et l'évolution de ces profils au cours du temps, sont les mieux compris (Baumgardner, 1994 ; Dykens, 1995 ; King *et al.*, 1997 ; Flint, 1998). Bien que les services sociaux et éducatifs aient traditionnellement été conçus en fonction du degré de déficience et des manifestations qui y sont associées, on observe maintenant une tendance dans les écoles spécialisées à considérer l'étiologie sous-jacente dans la planification des interventions. Cependant, certains parents hésitent à communiquer le diagnostic étiologique au milieu scolaire, espérant ainsi pouvoir maintenir leurs enfants plus longtemps dans les classes régulières.

Récapitulatif

Le système scolaire actuel prévoit une adaptation des services éducatifs aux besoins spécifiques des élèves handicapés selon deux modalités : les services intégrés et les services ségrégués. Jusqu'à tout récemment, les commissions scolaires disposaient d'une grande latitude quant aux

modalités privilégiées. La version révisée de la *Loi sur l'instruction publique* et la nouvelle Politique en adaptation scolaire mettent davantage d'emphase sur l'intégration en classes ordinaires, mais cette intégration demeure toutefois conditionnelle à l'existence de bénéfices pour l'élève et à l'absence de contraintes majeures pour son environnement.

En fait, l'intégration en milieu scolaire régulier des EHDAA est déjà nettement plus fréquente que par le passé, même si elle se concrétise plus lentement pour les enfants qui présentent une déficience intellectuelle. Cependant, les cheminements individuels sont extrêmement variables, dépendant en principe d'une évaluation des habiletés et des besoins de chacun, mais dépendant en pratique largement des options organisationnelles privilégiées par les commissions scolaires et de la disponibilité des services complémentaires.

Cette flexibilité du système, visant à ajuster les services aux besoins spécifiques des enfants, représente en principe un atout, mais peut aussi devenir un inconvénient pour les familles. En effet, le manque d'effectifs pour assurer les services complémentaires est un obstacle à la réalisation de cet objectif. Ce problème retentit plus particulièrement sur les parents qui doivent alors s'impliquer davantage et négocier l'obtention de ces services.

Bien qu'il soit difficile d'établir un portrait fidèle de la situation pour les enfants avec le syndrome du X fragile, on peut penser que l'intégration tentée au primaire devient de plus en plus difficile à mesure que les manifestations de déficience intellectuelle s'accentuent et que les troubles de comportement apparaissent. L'impact des interventions éducatives sur le développement des enfants atteints du syndrome du X fragile n'a pas été documenté de façon rigoureuse et il n'est pas clair quel type de scolarisation est le plus approprié pour répondre à leurs besoins. Néanmoins, l'expérience empirique semble suggérer qu'il faille tenir compte des caractéristiques cognitives et comportementales propres au syndrome. De ce point de vue, l'établissement du diagnostic pourrait contribuer à optimiser l'environnement et à planifier les stratégies d'apprentissage auprès de ces élèves.

5.6 Discussion

D'après les données de prévalence les plus récentes et le dénombrement des personnes atteintes du syndrome du X fragile au Québec, cette condition demeure sous-diagnostiquée et l'évaluation des familles connues est partielle dans plusieurs cas. Pour remédier à cette situation, plusieurs stratégies de diagnostic et de dépistage peuvent être envisagées *(voir section 6)*. Selon les objectifs poursuivis, on distingue les stratégies visant l'identification des porteurs de la prémutation de celles visant l'identification des sujets atteints suivie d'une évaluation des familles. Le choix d'une stratégie dépend des bénéfices escomptés par rapport à la situation actuelle. Alors que les stratégies qui procèdent par l'identification des porteurs visent essentiellement le conseil génétique, les stratégies cherchant à améliorer l'identification du syndrome chez les enfants qui présentent des signes d'appel évocateurs peuvent, en principe, procurer un double bénéfice aux familles, par le conseil génétique et par l'amélioration de la prise en charge des enfants. Un aspect central dans le choix d'un type de stratégie est donc d'apprécier si, hormis les bénéfices liés au conseil génétique, l'établissement d'un diagnostic plus précoce

procure des bénéfices pour le sujet atteint et sa famille. Parmi ces bénéfices potentiels, on compte l'information et le support aux familles, l'obtention de services, voire un impact sur le pronostic de l'enfant atteint. Dans tous les cas, la maximisation des bénéfices dépend de l'accessibilité au test en temps opportun.

En outre, les responsabilités liées à l'instauration d'une stratégie de diagnostic et de dépistage ne peuvent se concevoir comme étant limitées à l'offre du test et à la prise en charge médicale et génétique, mais doivent tenir compte plus globalement des services requis par les individus atteints et leurs familles. Par conséquent, nous résumons ci-dessous les points faibles de l'organisation actuelle des services pour analyser ensuite l'utilité du diagnostic dans l'obtention des services. Dans un second temps, nous discutons des éléments du contexte québécois qui ont un impact sur la faisabilité des diverses stratégies de diagnostic et dépistage du syndrome.

L'examen du contexte québécois démontre qu'il n'y a pas, actuellement, de prise en charge médico-sociale ou éducative spécifique des personnes et des familles touchées par le syndrome. Depuis le mouvement de désinstitutionnalisation et d'intégration scolaire et sociale des personnes ayant une déficience intellectuelle, cette prise en charge est assurée à la fois ou en alternance par le milieu médical, les CLSC, les milieux scolaires, les centres de réadaptation, en association avec le milieu familial. L'implication de tous ces secteurs, avec leurs mandats respectifs, ainsi que la nature progressive et la multiplicité des facettes du syndrome du X fragile, font qu'il existe 1) de multiples portes d'entrée et filières menant au diagnostic ; 2) des approches peu standardisées quant au bilan diagnostique ; 3) différentes modalités de prise en charge aux plans de la rééducation et de l'adaptation sociale ; et 4) plusieurs types de cheminements scolaires (Figure 5.1).

Cette diversité des cheminements individuels ne pose pas, en soi, de problème en autant que l'accessibilité aux services, la continuité de ceux-ci et leur complémentarité soient assurées. Ces conditions ne peuvent être pleinement réalisées que si les services requis sont disponibles et que leur coordination est efficace. Malgré les efforts réalisés, dans le réseau de la santé et des services sociaux, pour améliorer la coordination sur le plan organisationnel et malgré les possibilités qu'offre la formulation de plans de services individualisés pour favoriser la continuité et la complémentarité des services à l'échelle individuelle, force est de constater que les obstacles à la coordination contribuent à freiner l'accessibilité aux services et que la dispersion des ressources mine leur utilisation optimale. De plus, la disponibilité de certains services est entravée par les contraintes budgétaires et la pénurie de certaines ressources humaines dans les réseaux de la santé et des services sociaux et de l'éducation. Enfin, l'ensemble de ces problèmes est accentué par un manque de communication et de collaboration entre les secteurs médicaux, sociaux et scolaires.

Ces problèmes d'accessibilité, de continuité et de complémentarité des services soumettent les individus atteints et leurs familles à un fardeau additionnel. De surcroît, il n'existe pas au Québec d'association de parents pouvant leur fournir

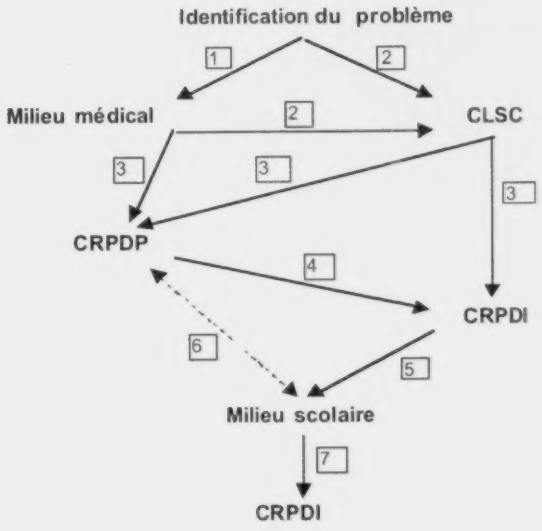


Figure 5.1 Représentation schématique des filières d'accès aux services, d'après les mandats des différents organismes impliqués.

Cette figure montre qu'il n'y a pas de 'filière-type' pour l'obtention des services, mais bien plusieurs portes d'entrée, divers processus de référence et de nombreux interfaces où se joue la coordination des services. Ainsi, les cheminements individuels varient selon la présentation clinique, l'âge et les ressources initialement contactées. Le schéma illustre quelques étapes possibles de la démarche d'obtention de services suivant l'identification d'un problème de retard de langage, de retard de développement, ou de déficience intellectuelle: 1) consultation en milieu médical spécialisé pour bilan diagnostique ; et/ou 2) demande de services de rééducation et de support psychosocial en CLSC (ou en privé...) ; 3) référence vers un CRPDP ou un CRPDI selon l'âge et les symptômes dominants ; 4) référence du CRPDP vers le CRPDI lorsque des indices sérieux de déficience intellectuelle se manifestent ; 5) transfert du dossier du CRPDI vers le milieu scolaire quand l'âge de la scolarité est atteint; 6) partage des responsabilités entre CRPDP et le milieu scolaire dans les cas où la DI n'est pas un fait avéré; 7) nouvelle implication du CRPDI à partir de l'adolescence pour l'orientation professionnelle et la préparation à une plus grande autonomie sur le plan résidentiel.

ABRÉVIATIONS :

CLSC : Centre local de services communautaires
CRDPI : Centre de réadaptation pour les personnes présentant une déficience intellectuelle
CRPDP : Centre de réadaptation pour les personnes ayant une déficience physique

information et support[108]. Ainsi, les parents, qui ont déjà à assumer au quotidien la prise en charge d'enfants aux besoins particuliers, sont fréquemment amenés à entreprendre des démarches administratives exigeantes et à renégocier l'obtention de services avec les divers milieux ayant des responsabilités à cet égard. Quant aux enfants atteints, le manque de services en temps opportun, ainsi que les problèmes de continuité qui perturbent la stabilité de leur environnement, pourraient avoir des conséquences néfastes sur leur développement.

Rappelons que, compte tenu des limites actuelles dans la dispensation des services aux familles touchées par le syndrome du X fragile et de la responsabilité de suivi qui incombe aux promoteurs d'une stratégie de diagnostic et dépistage, la question de l'utilité de l'établissement du diagnostic se pose non seulement en terme de bénéfices directs aux familles (conseil génétique) mais aussi en terme d'une réponse plus adéquate aux besoins particuliers de ces enfants (avec les bénéfices indirects pour les familles qui en découlent). À cet égard, on doit entre autres se demander si la connaissance du diagnostic facilite l'accès aux services et améliore la continuité et la complémentarité de ceux-ci ou encore si le diagnostic est utile pour l'élaboration d'approches éducatives appropriées.

Il apparaît que si, dans le secteur de la santé et des services sociaux, le diagnostic du syndrome du X fragile peut s'avérer un atout pour accéder plus rapidement à des services[109], dans le milieu scolaire, le diagnostic, qui est une information médicale confidentielle et dont la divulgation est à la discrétion des parents, représente aux yeux de certains une arme à double tranchant, pouvant à la fois être un obstacle à l'intégration et un outil de planification de l'intervention. L'adaptation des approches éducatives en fonction du diagnostic représente un bénéfice potentiel dont l'efficacité doit néanmoins faire l'objet de recherches plus poussées.

Pour assurer aux familles une continuité et une complémentarité dans les services, il est fort probable que l'établissement d'un diagnostic précis ne suffirait pas et il faudrait envisager, du moins dans un premier temps, d'associer à la stratégie de diagnostic et de dépistage un effort substantiel d'information[110]. Une meilleure connaissance de cette entité clinique pourrait sans doute résoudre en partie les problèmes de

[108] Il existe toutefois une association et une fondation de recherche situées à Toronto (*Fragile X Research Foundation of Canada*) et, à Kingston, un centre qui ne compte pas, à notre connaissance, de membres québécois mais qui se veut une ressource pour les parents intéressés (*Fragile X Resource Center*). D'autres associations existent entre autres aux États-Unis et en Europe.

[109] Cette situation survient dans tous les milieux, mais semble résulter davantage de la nature des démarches administratives généralement nécessaires pour accéder à des services particuliers que d'une orientation privilégiée par les divers réseaux. En effet, aussi bien dans les milieux sociaux que de l'éducation, l'accent est mis sur la nature du déficit plutôt que sur son étiologie. Il n'est évidemment pas souhaitable que l'accessibilité à ces services soit systématiquement fonction du diagnostic, puisque la vaste proportion d'enfants chez qui le RD définition s.v.p. de RD ou le RD demeure sans étiologie connue seraient défavorisés. Ceci n'enlève rien à l'importance potentielle du diagnostic pour la planification des interventions, le partage des responsabilités et la coordination des services, ainsi que pour l'adaptation des approches éducatives et de rééducation.

[110] Au moins deux enquêtes ont mis en évidence des lacunes au niveau des connaissances sur le syndrome du X fragile parmi les professionnels de la santé (Cohen et Loesch, 1999) et les éducateurs spécialisés (Wilson et Mazzocco, 1993). À notre connaissance, un seul programme éducatif visant à promouvoir ces connaissances auprès des professionnels et du public a été mis en place, dans un État américain (Keenan *et al.*, 1992).

coordination de services et de collaboration intersectorielle, puisque la connaissance de l'ensemble des manifestations associées au syndrome permettrait d'identifier les besoins futurs de l'enfant et donc de prévoir l'engagement nécessaire de la part des divers organismes. Dès lors, la précision du diagnostic étiologique pourrait aider les parents en supportant leurs démarches de négociation pour l'obtention de services. Une meilleure information devrait donc déboucher à moyen et long terme sur une meilleure canalisation des efforts, une meilleure planification des interventions et une utilisation plus rationnelle des ressources.

L'évaluation de l'utilité du diagnostic pour l'obtention des services aux individus atteints, discutée ci-dessus, vaut pour les stratégies de diagnostic et dépistage visant à améliorer l'identification des individus atteints, mais les autres bénéfices liés à l'utilisation des tests moléculaires peuvent aussi être obtenus grâce aux stratégies visant l'identification des porteurs de prémutations. L'ensemble des stratégies sera présenté dans la section suivante avec une discussion plus approfondie de leur utilité, de leur acceptabilité et de leur faisabilité. Certains aspects touchant l'acceptabilité seront aussi traités lors de la discussion des enjeux éthiques et sociaux *(chapitre 7)*. Avant de détailler les différentes stratégies, nous revenons sur certains éléments du contexte québécois qui déterminent la faisabilité de celles-ci. La faisabilité peut se caractériser comme l'équilibre entre les ressources requises pour l'implantation d'une stratégie et les ressources disponibles ou mobilisables à cet effet.

Les données dont nous disposons sont incomplètes quant au dénombrement à la fois des personnes atteintes et des personnes à risque, ce qui complique l'évaluation des ressources requises. Cette situation fait que la planification de l'implantation des stratégies visant le dépistage auprès de populations à haut risque est difficile. À titre d'exemple, dans les milieux scolaires, les clientèles à besoins particuliers sont dénombrées, mais les enfants atteints du syndrome peuvent être répertoriés sous diverses catégories et les statistiques disponibles sont soit trop restrictives, soit trop larges. On constate en effet un sous-dénombrement de la déficience intellectuelle, plus marqué au préscolaire et au primaire qu'au secondaire, ce qui laisse présupposer une identification tardive des problèmes les moins sévères. À l'inverse, plus de 10 % des élèves présentent des difficultés d'apprentissage ou d'adaptation, ce qui représente vraisemblablement un dénominateur trop vaste pour envisager une stratégie de diagnostic et dépistage sur cette base. De manière plus générale, les stratégies visant à améliorer la recherche de cas *(case-finding)* se butent au problème de la sélection des sujets à haut risque, sous-tendu par la variabilité de l'expression clinique mais renforcé par l'organisation régionale des services pour les sujets à risque.

Outre le manque de données, les autres aspects organisationnels du milieu de la santé qui compliquent le processus de sélection comprennent une décentralisation des services impliqués dans le bilan du retard mental, l'absence de systématisation du bilan pour les retards de développement et de langage, et l'inexistence d'un centre de référence spécifique au syndrome du X fragile. Dans le milieu de l'éducation, on constate aussi qu'il n'y a pas de lieux spécifiques, du moins pour les plus jeunes, permettant de circonscrire ou cibler une sous-population à risque élevé et qu'il n'y a pas une connaissance suffisante du syndrome chez les professionnels de ce milieu les habilitant à participer au

processus de référence. Cette problématique est particulière aux stratégies passant par le diagnostic des sujets atteints et la question des critères de sélection ne se poserait pas dans les mêmes termes, si on envisageait des stratégies de dépistage systématique auprès de populations à risque peu élevé.

Quant à l'examen des ressources disponibles ou mobilisables pour l'implantation d'une stratégie, il faut s'assurer de la capacité de réponse et de la qualité des services de laboratoire, des services de diagnostic et du suivi médico-social, ainsi que de l'arrimage efficace entre ces différents services. Jusqu'en 1997, il existait un seul laboratoire, ayant recours à la méthode de référence, qui répondait à la demande de tests pour l'ensemble de la province. Le mode de financement de ce laboratoire, en grande partie basé sur la facturation interhospitalière[111], a pu restreindre l'accessibilité au test et favoriser le développement d'autres analyses de laboratoire pour ce syndrome. C'est sans doute dans cette foulée qu'un second laboratoire a commencé à offrir les analyses moléculaires. Avant de songer à implanter une stratégie nécessitant davantage de tests diagnostiques ou de porteurs, il faudrait donc s'assurer de disposer d'un test validé, adapté à l'objectif de la stratégie proposée et qui soit propice à une utilisation à grande échelle, ainsi que d'un personnel qualifié en nombre suffisant pour répondre à la demande escomptée.

La demande de services diagnostiques, de conseil génétique et de suivi médico-social pourrait également être modifiée selon la stratégie de diagnostic et dépistage privilégiée. On peut penser qu'une stratégie améliorant le diagnostic des sujets atteints requerra plus de services de génétique médicale et peut-être plus de services de rééducation en préscolaire si le diagnostic est posé de façon plus précoce. Par contre, il est possible qu'une stratégie bien orchestrée conduise à une meilleure utilisation des ressources médicales impliquées dans l'établissement du diagnostic et ne requière donc pas davantage de ressources à ce niveau. Bien qu'une telle stratégie ne soit pas susceptible d'imposer de demande supplémentaire sur les services sociaux et éducatifs - la plupart de ces enfants d'âge scolaire étant déjà identifiés comme ayant des besoins particuliers sur la base de leurs problèmes cognitifs et comportementaux, il demeure que certains besoins ne sont pas comblés à l'heure actuelle. Parmi les services peu disponibles, on compte l'orthophonie, la psychologie et le support psychosocial aux familles.

Le réseau du dépistage néonatal et le suivi prénatal, qui comporte une tradition de dépistage et de prévention, constituent des structures et des pratiques déjà bien établies qui permettraient par ailleurs de supporter d'autres types de stratégies, dont des approches plus systématiques.

En somme, le contexte québécois s'avère déterminant pour évaluer certains aspects de l'utilité et de la faisabilité des diverses stratégies de diagnostic et de dépistage envisagées pour remédier au problème du sous-diagnostic des sujets atteints et au dépistage incomplet des familles. Compte tenu des lacunes actuelles dans l'offre de services et de la responsabilité qui incombe aux promoteurs d'une stratégie de diagnostic et de dépistage, la question de l'utilité du diagnostic précoce (pour les stratégies visant

[111] Cet état de fait pose problème si le budget attribuable aux tests effectués dans d'autres institutions est restreint, comme ce peut être le cas pour certains budgets de génétique médicale, la proportion des tests génétiques pouvant être assumés au sein de chaque hôpital étant limitée.

l'identification des sujets atteints) se pose en terme d'une amélioration, par rapport à la situation actuelle, de l'accessibilité, de la continuité et de la complémentarité des services offerts aux familles concernées. À cet égard, il ressort que des bénéfices pourraient être obtenus en autant qu'un effort substantiel d'information vienne préparer les intervenants à intégrer le diagnostic comme outil de planification et de coordination des services.

En ce qui concerne la faisabilité des stratégies visant à améliorer l'identification des sujets atteints, il appert que le manque de données disponibles, ainsi que certaines conditions actuelles de l'offre et de l'organisation des services constituent des obstacles importants pour la sélection des sujets à haut risque. La disponibilité de ressources mobilisables pour l'offre du test, ainsi que pour les services diagnostiques et de suivi, joue un rôle essentiel dans la planification et conditionne l'implantation de toutes les stratégies envisageables. Bien entendu, chacune de ces stratégies mérite une évaluation plus complète, à la lumière de l'expérience internationale en tenant compte des critères d'utilité, de faisabilité et d'acceptabilité, ce qui sera examiné dans la prochaine section.

Contexte québécois

6. STRATÉGIES DE DIAGNOSTIC ET DE DÉPISTAGE

L'approche habituellement adoptée en génétique médicale est d'établir, dans un premier temps, un diagnostic chez un sujet symptomatique référé pour suspicion de maladie héréditaire et de déterminer, par la suite, le statut de porteur chez les sujets à risque dans la famille de celui-ci. On peut donc distinguer l'étape du diagnostic chez le sujet atteint de celle du dépistage familial des porteurs. Dans le cadre du dépistage familial, on procède en cascade à partir du sujet atteint (sujet index), afin de pouvoir offrir un conseil génétique à la famille nucléaire d'abord puis à la famille élargie. Cette stratégie comporte donc à la fois des aspects diagnostiques et de dépistage : on parle de diagnostic lorsqu'on cherche à confirmer ou infirmer la présence d'une maladie chez un sujet cliniquement atteint ou chez un fœtus et de dépistage lorsqu'il s'agit d'identifier des sujets potentiellement porteurs d'une mutation.

L'utilisation actuelle, au Québec, des tests moléculaires pour le syndrome du X fragile s'inscrit dans cette approche familiale, puisque l'analyse moléculaire a remplacé l'analyse cytogénétique pour la confirmation diagnostique et qu'elle permet également d'identifier les personnes asymptomatiques porteuses de la prémutation qui risquent de transmettre la maladie à leur descendance mais qui ne pouvaient pas être repérées auparavant. La contribution de la génétique moléculaire au conseil génétique est donc substantielle *(voir section 3.2)*. Les analyses moléculaires ouvrent, en outre, la voie à d'autres stratégies de diagnostic ou de dépistage, éventuellement plus systématiques, ciblant les individus porteurs de prémutations.

Nous nous attarderons dans cette section à la description des diverses stratégies envisageables à la lumière de l'expérience internationale. Alors que certaines d'entre elles sont largement pratiquées, d'autres ont été proposées plus récemment et leur pertinence est activement débattue. Les stratégies se caractérisent par la population ciblée et par le mode de recrutement de celle-ci. La population peut se définir en fonction du niveau de risque du groupe visé et/ou de l'étape de la vie qui est ciblée (période prénatale ou néonatale, enfance, âge de la procréation). Le mode de recrutement de cette population peut être plus ou moins proactif, la réponse à la demande et le dépistage systématique étant les deux extrêmes envisageables. La classification des stratégies adoptée ci-dessous est principalement fonction des objectifs recherchés. Selon que l'on procède au **diagnostic et dépistage des sujets atteints**, d'une part, ou au **dépistage des individus porteurs à risque de transmettre le syndrome**, d'autre part, les objectifs ne sont pas les mêmes *(voir Tableau 6.1)*. Ces deux approches ne sont cependant pas mutuellement exclusives, puisque les stratégies de diagnostic des sujets atteints débouchent normalement sur un dépistage des porteurs dans la famille.

En ce qui concerne **le diagnostic et dépistage des sujets atteints**, l'impact habituellement escompté par l'établissement d'un diagnostic précis est une prise en charge appropriée du sujet atteint tant du point de vue médical, que psychosocial et éducatif. L'anxiété des parents peut être réduite par l'identification de la source du problème et par l'orientation vers les ressources les plus adéquates. L'effet sur le pronostic des enfants atteints représente un bénéfice additionnel qui doit être documenté pour chaque condition. Selon les stratégies, le diagnostic peut être établi de façon plus ou moins précoce. L'avantage d'un diagnostic précoce est la

possibilité d'offrir le conseil génétique aux familles nucléaires au moment propice, sinon le bénéfice revient davantage à la famille élargie. Ces approches ne préviennent pas tous les cas puisqu'elles ne permettent pas d'identifier les familles à risque avant qu'un premier enfant atteint ne soit né. Or, pour le syndrome du X fragile, un nombre non négligeable de sujets identifiés provient de familles sans histoire familiale connue.

Tableau 6.1 : Synthèse des objectifs et types de stratégie de diagnostic et dépistage

	STRATÉGIES DE DIAGNOSTIC ET DE DÉPISTAGE DES SUJETS ATTEINTS	STRATÉGIES DE DÉPISTAGE DES INDIVIDUS PORTEURS
Objectifs	Diagnostic précis et précoce pour : ➢ une prise en charge appropriée sur le plan médical, psychosocial et éducatif ➢ améliorer la qualité de vie familiale (✿ incertitude et anxiété ; ✿ support et information) ➢ conseil génétique à la famille et dépistage familial en cascade (si précoce : bénéfice pour famille nucléaire, sinon pour famille élargie surtout)	Identification des sujets à risque de transmettre la mutation à leur descendance pour : ➢ conseil génétique et choix reproductifs éclairés (si dépistage prénatal et interruption volontaire de grossesse acceptables : possibilité d'avoir des enfants sains et d'éviter la récurrence du syndrome, sinon préparation psychologique)
Conséquences	Bénéfices limités aux familles avec antécédents du syndrome	Impact secondaire sur la prévalence : fonction du choix des couples concernés
Types de stratégies	1. Pratique clinique actuelle du diagnostic 2. Diagnostic prénatal 3. Diagnostic et dépistage proactif auprès de populations à risque élevé 4. Dépistage néonatal	1. Dépistage familial en cascade 2. Dépistage chez les femmes avec histoire familiale de retard mental ou d'autres signes d'appel 3. Dépistage chez les femmes enceintes 4. Dépistage préconceptionnel chez les femmes en âge de procréer

Le dépistage des individus porteurs, quant à lui, est effectué dans le but d'identifier les sujets

à risque de transmettre le syndrome à leur descendance et, grâce au conseil génétique, de leur permettre de faire des choix reproductifs éclairés. Les couples à risque en âge de procréer peuvent avoir des enfants sains en ayant recours au diagnostic prénatal, s'ils le souhaitent. La possibilité d'éviter la récurrence de la maladie au sein des familles affectées peut avoir comme conséquence secondaire de réduire l'incidence du syndrome, mais cet effet sera toujours subordonné au libre choix des parents face à leurs décisions reproductives.

Les sections 6.1 et 6.2 sont consacrées à la description des types de stratégies relevant respectivement du diagnostic et dépistage des sujets atteints et du dépistage des individus porteurs. Pour chacune d'entre elles, les avantages et limites d'ordre scientifique, technique et éthique sont identifiés et l'expérience rapportée dans la littérature est présentée. Un bilan sommaire des stratégies de diagnostic et dépistage est présenté sous forme tabulaire à la fin de chacune des sections (tableau 6.2 à la page 81 et tableau 6.3 à la page 90). La section 6.3 est une discussion de la pertinence des stratégies envisagées, compte tenu des aspects précédemment exposés et des particularités du contexte québécois.

6.1 Stratégies de diagnostic et de dépistage des individus atteints

Parmi les stratégies utilisées ou proposées aux fins de confirmation diagnostique, nous distinguons **la pratique clinique actuelle du diagnostic**, **le diagnostic et dépistage proactif auprès de populations à risque élevé**, et **le dépistage néonatal**. Certaines d'entre elles relèvent uniquement d'une stratégie de diagnostic, dans la mesure ou les services médicaux impliqués ne font que répondre à une demande de la part des familles, alors que d'autres approches sont davantage proactives impliquant un recrutement plus systématique auprès de sujets potentiellement atteints. La pratique clinique actuelle du diagnostic correspond à une stratégie « à la demande », alors que l'approche proactive auprès de populations à risque élevé ainsi que le dépistage néonatal, comportent à la fois une activité de diagnostic et de dépistage. Toutefois, l'ensemble de ces stratégies d'identification des sujets atteints peut déboucher sur un conseil génétique des familles et sur l'offre d'un dépistage en cascade des sujets potentiellement porteurs dans la famille.

Enfin, il faut y ajouter **le diagnostic prénatal**[112], qui relève de la pratique usuelle de la génétique médicale et qui s'inscrit dans le prolongement du dépistage familial en cascade puisqu'il n'est normalement proposé qu'après confirmation du statut de porteur de la femme enceinte. Nous débutons par les stratégies couramment pratiquées au Québec, avant de discuter du dépistage proactif de populations à risque élevé pour lequel une expérience considérable a été accumulée à l'échelle internationale et du dépistage néonatal pour lequel les données sont plus restreintes.

Plusieurs particularités du syndrome du X fragile ont des implications pour le choix des stratégies de diagnostic et de dépistage des sujets atteints. Étant donné l'absence de signe clinique pathognomonique du syndrome du X fragile et sa présentation clinique variable, différentes indications pour la réalisation du test peuvent

[112] Nous n'aborderons pas ici le diagnostic préimplantatoire, puisque, jusqu'à présent, ce type de diagnostic n'a été rapporté que de façon exceptionnelle pour le syndrome du X fragile (Sermon *et al.*, 1999).

être envisagées. Les indications pour la demande du test diagnostique font l'objet de lignes directrices émises par le collège américain des généticiens médicaux (ACMG, 1994) et par le collège américain des obstétriciens et gynécologues (ACOG, 1996) *(voir section 3.3 et annexe III)*. Plusieurs auteurs suggèrent de considérer l'élargissement des indications aux enfants présentant un retard d'acquisition du langage, des difficultés d'apprentissage ou des troubles de l'attention. Il y a cependant relativement peu d'études qui appuient de façon convaincante le recours systématique aux tests pour des enfants présentant ces symptômes isolément *(voir section 6.1.1 et 6.1.3)*. Comme nous le verrons, la définition des difficultés d'apprentissage peut de surcroît poser des problèmes. Il serait souhaitable que d'autres études poursuivent l'évaluation du rendement des analyses moléculaires pour ces indications élargies et que les associations professionnelles rajustent leurs recommandations en fonction des résultats. En attendant, dans le cadre de la pratique clinique, la pertinence de recourir au test diagnostique sera examinée au cas par cas en tenant compte de l'ensemble du tableau clinique. Bien entendu, si des stratégies proactives de diagnostic et de dépistage des porteurs étaient envisagées, la pertinence d'inclure ces indications élargies devraient reposer sur une évaluation plus poussée.

6.1.1 Pratique clinique actuelle du diagnostic

La pratique clinique courante, réalisée principalement en milieu pédiatrique, consiste à répondre à la demande des parents qui consultent parce que leur enfant est symptomatique. Cette demande résulte généralement d'un processus d'orientation dans lequel interviennent des professionnels du milieu médical mais aussi des milieux scolaires et préscolaires.

Bien que quelques auteurs aient rapporté leur expérience concernant le diagnostic du syndrome du X fragile chez des patients référés en clinique en raison de retard mental ou de retard de développement, cette pratique n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique. Ils se contentent souvent de rapporter la proportion des tests effectués qui sont anormaux[113], ce qui ne permet pas de savoir quelle proportion des sujets atteints sont identifiés par cette voie et si les sujets identifiés sont représentatifs de l'ensemble des sujets atteints. Cependant, une étude plus exhaustive, réalisée par Cossée *et al.* (1997), suggère que le syndrome est diagnostiqué préférentiellement quand il y a un contexte familial et quand les symptômes sont plus évocateurs. En conséquence, le syndrome est davantage diagnostiqué chez les garçons que chez les filles et il est diagnostiqué tardivement[114], de sorte que plusieurs familles nucléaires ont déjà plus d'un enfant atteint. Ces auteurs ont aussi

[113] Le rendement (proportion de résultats positifs) varie de 0 à 1,8 % en Grande-Bretagne (rapporté par Murray et al., 1997), ~ 4 % aux États-Unis (Kaplan et al., 1994; Brown et al., 1996) et aux Pays-Bas (van den Ouweland et al., 1994), de 1,9 (Gérard et al., 1997) à 6,3 % en France (Cossée *et al.*, 1997), 8 % en Espagne (Millan *et al.*, 1999) et même 22 % en Italie (Perroni *et al.*, 1996). Il dépend vraisemblablement de l'âge des sujets testés, des indications diagnostiques retenues et de la présélection effectuée par les médecins référants.

[114] Selon l'étude de Barnicoat *et al.* (1993) sur les motifs de référence et des âges lors des demandes de tests (cytogénétiques à l'époque), 79% des demandes d'analyses concernaient des garçons et parmi celles-ci 44% se faisaient en âge préscolaire contre seulement 25% des demandes pour les filles. Dans l'étude de Cossée *et al.* (1997) portant sur l'expérience clinique de 1991 à 1994, 90 % des demandes étaient faites pour des garçons et l'âge moyen lors du diagnostic était de 16 ans, ce qui, selon les auteurs, témoigne en partie d'un rattrapage diagnostique nécessaire à la suite de l'introduction du test moléculaire.

mis en évidence que le processus de sélection amenant à la confirmation du diagnostic est extrêmement variable et qu'il dépend des professionnels référants. Si la proportion des demandes d'analyse liées à une histoire familiale de retard mental tend à diminuer au cours du temps, la proportion de sujets atteints chez qui une histoire familiale de retard mental n'est pas connue reste stable autour de 35 % (Cossée *et al.*, 1997). Les résultats du dépistage familial en cascade faisant suite au diagnostic clinique sont présentés à la section 5.2.1 (Cossée *et al.*, 1997 ; van Rijn *et al.*, 1997).

Le fait que la pratique clinique actuelle, à la demande et sur référence, semble entraîner un diagnostic tardif et sélectif porte à croire que cette approche ne suffit pas pour rejoindre l'ensemble des personnes à risque. Barnicoat *et al.* (1993) avaient calculé en 1993 que seulement un quart des enfants avec retard de développement ou retard mental[115] étaient référés vers le centre régional pour exclure le syndrome du X fragile. Les lacunes de cette approche sont aussi indirectement confirmées par quelques études en milieu scolaire spécialisé démontrant le manque d'études génétiques préalables chez les enfants avec des difficultés d'apprentissage (Magnay, 1996). Une autre indication à cet effet est fournie par le fait que le diagnostic est souvent établi alors que déjà deux personnes ou plus de la famille manifestent un retard mental[116] (Mornet et Simon-Bouy, 1996).

Peu de données sont disponibles sur des pratiques cliniques incluant des indications plus larges comme les troubles du comportement, les difficultés d'apprentissage ou un retard d'acquisition du langage. Si plusieurs études portent sur des enfants référés vers des cliniques spécialisées, les critères d'inclusion utilisés et les analyses effectuées ne permettent pas toujours de tirer des conclusions s'appliquant spécifiquement à ces indications. À titre d'exemple, l'étude de Gérard *et al.* (1997) est basée sur une cohorte d'enfants référés en pédopsychiatrie, mais n'inclut que des enfants présentant un retard mental selon les critères du DSM-IIIR. Mazzocco *et al.* (1997), par contre, ont examiné des enfants référés pour difficultés d'apprentissage dans des cliniques de développement ou de neurologie pédiatrique et ils ont en principe exclu tous les enfants avec retard mental en se basant sur leurs scores de « *verbal and performance IQ* ». Cependant, si on considère leur score global, environ un tiers des enfants présentaient une déficience intellectuelle (QI < 70). Dans une autre étude, Mazzocco *et al.* (1998) se sont préoccupés d'enfants référés pour un retard d'acquisition du langage. La proportion totale d'enfants présentant un retard sur le plan cognitif n'est pas mentionnée, mais les trois enfants identifiés démontraient un retard mental ou de développement. Ce type d'études ne nous renseigne donc pas adéquatement sur la pertinence d'effectuer les tests pour le syndrome du X fragile en l'absence de troubles cognitifs sur la base d'autres indications. Elles renvoient cependant au fait que les motifs de consultation des parents sont variables, même en présence d'un retard de développement, et soulignent que différentes indications président à la prescription des tests.

Deux préoccupations divergentes se manifestent dans la littérature : 1) la volonté de poser un diagnostic chez une proportion plus importante de sujets atteints, y compris ceux

[115] En se basant sur une prévalence conservatrice de 1 % de retard mental ou retard de développement.

[116] Sur 59 familles recensées par Mornet et Simon-Bouy (1996), 64 % comptaient déjà deux personnes atteintes de retard mental ou plus lors de l'établissement du diagnostic.

ayant des signes moins sévères, et 2) le souci de limiter le nombre de tests inutiles. Alors que dans le cadre de projets proactifs de dépistage, on a souvent recours à des échelles de présélection (*checklists*), basées sur l'histoire familiale, l'examen physique, et/ou les critères comportementaux, leur utilisation en clinique est limitée[117]. Cossée *et al.* (1997) ne préconisent pas le recours à des critères de présélection stricts, se fiant au jugement des cliniciens, et soulignent que la proportion de tests positifs ne devrait pas en soi constituer un critère pour juger de la valeur du processus de référence ou de sélection, puisqu'il faut tenir compte, parmi les bénéfices, non seulement du nombre de sujets atteints identifiés mais aussi du nombre d'apparentés ayant pu accéder au conseil génétique.

En bref, la pratique courante de confirmation diagnostique du syndrome du X fragile par les tests moléculaires est une activité clinique correspondant globalement aux recommandations des associations médicales américaines et répondant à un besoin des familles concernées. Même s'il s'agit d'une pratique répandue, les modalités varient d'un centre de référence à l'autre et selon l'expérience des spécialistes impliqués. Peu d'évaluations ont été rapportées à propos des conséquences des modalités de cette pratique. L'ensemble de l'expérience suggère tout de même que le syndrome reste sous-diagnostiqué et que le diagnostic s'effectue souvent tardivement, de sorte qu'une préoccupation majeure demeure d'identifier de manière précoce une plus grande proportion des sujets atteints. À cet égard, l'élargissement des indications du test est une avenue explorée par plusieurs auteurs mais dont l'efficacité est encore peu documentée. À cet élargissement des indications s'oppose, dans une certaine mesure, le recours à des critères de présélection.

6.1.2 Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal (DPN) ne constitue pas une stratégie en soi, mais s'intègre, tout comme le conseil génétique, à la pratique actuelle de dépistage familial en cascade suivant l'identification d'un sujet atteint. Le diagnostic prénatal peut aussi faire partie d'une stratégie plus proactive, soit de diagnostic et dépistage de sujets atteints, soit de dépistage de porteurs de la prémutation. Les techniques du DPN étant des techniques effractives et comportant un certain risque, il importe de déterminer préalablement le statut génotypique des parents et d'évaluer dans quelles circonstances le DPN est indiqué. Il est généralement admis que le diagnostic prénatal est indiqué lorsque la femme enceinte est reconnue porteuse de la mutation complète ou de la

[117] Seuls quelques auteurs ont suggéré d'utiliser ces échelles comme outils cliniques, pour sélectionner par exemple quels sujets ayant eu un test cytogénétique positif devraient subir un test moléculaire de contrôle (Gringras et Barnicoat, 1998).

prémutation[118]. Lorsque le père est porteur d'une prémutation, la pratique usuelle était de ne pas recourir au diagnostic prénatal, puisque aucune expansion en mutation complète n'avait été documentée dans ces circonstances. Cependant, la description récente[119] de quelques cas de transmission paternelle d'une mutation complète pourrait venir bouleverser cette pratique. De plus amples recherches seront nécessaires pour quantifier ce risque de transmission et, si possible, en préciser les circonstances.

Le diagnostic prénatal est réalisé à l'aide du test moléculaire sur cellules fœtales recueillies par biopsie chorionique ou amniocentèse. Le protocole du test moléculaire est légèrement plus complexe que pour les analyses sur cellules sanguines *(voir section 3.4.3)*. Par rapport à l'amniocentèse, la biopsie chorionique a l'avantage de permettre un diagnostic plus précoce (10^e-12^e semaine de gestation), mais le prélèvement peut être contaminé par des cellules maternelles ce qui complique l'interprétation des résultats (Maddalena *et al.*, 1994). De surcroît, le processus de méthylation ne semble pas toujours achevé autour de la 10^e semaine de gestation de sorte que, parfois, le statut de méthylation du gène ne peut pas être établi avec certitude, compromettant de ce fait la distinction entre les prémutations de grande taille et les mutations complètes. En cas de résultats non concluants, l'amniocentèse est indiquée pour vérifier le statut de méthylation du gène. Cette possibilité doit être évoquée lorsque la biopsie chorionique est proposée aux couples concernés.

Dans le cadre du dépistage prénatal pour le syndrome du X fragile, la principale difficulté du conseil génétique provient du fait qu'avec les tests et les connaissances actuelles il s'avère impossible de prédire la présence et la sévérité de l'atteinte intellectuelle chez les fœtus féminins porteurs d'une mutation complète. Le risque de retard mental pour ces fœtus s'élève à environ 55 %, ce qui rend la prise de décision sur la poursuite ou l'interruption de la grossesse fort complexe[120]. La décision des couples de poursuivre ou non une grossesse repose sur différents facteurs allant de la gravité de la pathologie à la qualité de vie projetée pour

[118] Pour rappel, la probabilité qu'une femme porteuse de la mutation complète transmette cette mutation est de 50 % à chaque grossesse. Dans le cas d'une prémutation, il faut de plus tenir compte de la probabilité que celle-ci se transforme en mutation complète, probabilité qui croît avec la taille de la prémutation. Une meilleure connaissance de l'instabilité méiotique des allèles prémutés permettrait d'estimer de façon plus précise le risque d'expansion de ces allèles en mutations complètes et donc le risque pour chaque femme d'avoir un enfant atteint du syndrome. En attendant, on considère que le risque de transmettre une mutation complète à sa descendance justifie le recours au diagnostic prénatal pour toute femme avec une prémutation (Rousseau *et al.*, 1994), étant donné que même pour les allèles ne comportant que 60 à 69 triplets le risque d'expansion n'est pas négligeable.

[119] Trois cas de transmission d'une mutation complète par un homme normal transmetteur ont été rapportés dans la littérature sous forme de résumés (Brown *et al.*, 1995; Ventura *et al.*, 1999; Lazarou *et al.*, 1999). De plus, Bridge rapporte la transmission père-fille d'une mutation complète chez trois hommes normaux transmetteurs non apparentés, porteurs d'une prémutation (Bridge *et al.*, 1999; Peter Bridge, Alberta Children's Hospital, communication personnelle, 2000). Quel que soit le mécanisme en cause (Brown *et al.* (1995) rapportaient l'existence d'une mosaïque allélique au niveau du cortex cérébral), la description de transmissions de mutations complètes par des hommes apparemment sains et porteurs de prémutations modifie les données de risque présidant au conseil génétique et soulève la question de la pertinence du diagnostic prénatal pour les couples dont l'homme est porteur d'une prémutation.

[120] Avant la mise au point du test moléculaire, les parents étaient confrontés à un dilemme similaire. En effet, on estimait qu'environ un tiers des filles présentaient des manifestations de retard mental, alors même que le test cytogénétique était peu fiable pour les filles.

l'enfant, pour eux-mêmes et pour leur famille. Selon leurs antécédents personnels et culturels et l'expérience qu'ils ont de la maladie dans leur famille[121], les couples concernés n'évalueront pas tous la situation de la même manière. Il faut leur permettre de prendre leur décision de la façon la plus éclairée possible et sans aucune contrainte, que cette décision soit en faveur de l'interruption ou de la poursuite de la grossesse. Il va donc sans dire que la dimension privée de ces décisions appelle à une attitude non directive vis-à-vis des choix reproductifs des couples qui consultent. Toutefois, l'expérience pratique montre qu'une majorité de couples confrontés à cette situation vont opter pour l'interruption de la grossesse en cours. Murray *et al.* (1997) ont recensé 47 diagnostics prénatals identifiant une mutation complète chez un fœtus féminin dans 7 études publiées. Parmi ceux dont l'issue était spécifiée, les parents ont opté pour l'interruption de grossesse dans 64 % (27/42) des cas[122].

D'autres résultats du dépistage prénatal peuvent poser des difficultés pour le conseil génétique. Alors que le potentiel intellectuel des fœtus porteurs de mosaïques alléliques ou de méthylation pourrait être, en moyenne, moins limité que celui des porteurs d'une mutation complète, la majorité souffrent tout de même d'un retard mental. Une meilleure connaissance de la corrélation phénotype/génotype permettra peut-être à l'avenir aux généticiens de raffiner l'information à transmettre aux parents. Enfin, la découverte d'une prémutation ne comporte pas de conséquences cliniques pour le fœtus lui-même et n'influence généralement pas le cours de la grossesse. Par contre, cette information sera utile ultérieurement et devra donc être communiquée au sujet concerné au moment opportun, ce qui soulève, une fois de plus, des questions éthiques et organisationnelles quant à la gestion de cette information.

Récapitulatif

Le diagnostic prénatal pour le syndrome du X fragile est une pratique intégrée à l'approche familiale et balisée par des lignes directrices (ACMG, 1994 ; ACOG, 1996), mais qui pourrait également s'insérer dans d'autres types de stratégies. Si un progrès considérable a été réalisé grâce aux tests moléculaires, le diagnostic génotypique comportant moins d'erreurs que l'analyse cytogénétique, la pratique du dépistage prénatal reste tributaire des incertitudes résiduelles concernant l'expression phénotypique du syndrome. Il s'agit d'une forme de diagnostic délicate et complexe, tant du point de vue de la réalisation et de l'interprétation des tests, que du point de vue des décisions qui en découlent pour les couples concernés. Les recherches qui se poursuivent sur les mécanismes sous-jacents à l'expression phénotypique déboucheront probablement sur un raffinement du pronostic. Pour l'instant, le dilemme principal associé au dépistage prénatal résulte du fait de ne pas pouvoir se prononcer quant à la sévérité du phénotype des fœtus féminins porteurs de la mutation complète. Le diagnostic prénatal doit

[121] L'étude de Curtis *et al* (1994) a montré que le processus de prise de décision en matière de choix reproductif n'était pas uniquement influencé par l'ampleur du risque attribué. L'expérience d'avoir un enfant atteint était aussi un élément important. En effet, des entretiens auprès de ces femmes ont révélé que l'obtention de plus d'informations au sujet des problèmes de comportement associés au syndrome du X fragile aurait aidé à mieux éclairer la décision d'avoir ou non d'autres enfants atteints (souvent un deuxième enfant est désiré avant que ne se manifestent ces problèmes chez le premier).

[122] Pour ce qui est des publications plus récentes, signalons que, dans l'étude de Ryynänen *et al.* (1999), la grossesse a été poursuivie dans les deux cas de fœtus féminins porteurs d'une mutation complète, tandis que, dans l'étude de Pesso *et al.* (2000), les parents des cinq fœtus féminins porteurs d'une mutation complète ont eu recours à l'interruption de grossesse.

donc s'effectuer dans le cadre d'un conseil génétique donné par une équipe expérimentée en la matière. Pour étayer l'acceptabilité du dépistage prénatal et fournir aux conseillers en génétique des outils afin de mieux cerner les besoins d'information et de support des personnes concernées, il serait souhaitable que l'impact psychosocial du diagnostic prénatal soit également mieux documenté.

6.1.3 Diagnostic et dépistage proactif auprès de populations à risque élevé

Pour identifier un plus grand nombre de sujets atteints on peut également recourir à des stratégies proactives de diagnostic et de dépistage de populations à risque élevé. Cependant, cette approche exige une démonstration plus probante des bénéfices et comporte davantage de risques de stigmatisation, voire de discrimination, des sujets atteints et de leurs familles. Si, au Québec, de telles stratégies proactives n'ont pas été réalisées, la littérature fait état d'une expérience considérable à cet égard depuis le début des années 1980. Les objectifs et modalités de ces stratégies ont évolué au cours du temps, selon les connaissances et les moyens techniques.

Dans un premier temps, les études étaient surtout effectuées auprès d'adultes ou d'enfants institutionnalisés en raison d'un retard mental pour établir la fréquence du syndrome parmi les personnes avec retard mental. Une proportion importante de ces études a débuté quand seule la cytogénétique était disponible. Murray *et al.* (1997) recensent 10 études[123] réalisées en Europe, aux U.S.A. et au Japon chez des hommes institutionnalisés pour retard mental, mais d'autres études en milieu institutionnel ont été publiées depuis (Holden *et al.*, 1995b ; O'Dwyer *et al.*, 1997). L'indication principalement retenue lors de ces premières études était le retard mental et, en conséquence, la plupart des diagnostics étaient établis tardivement.

[123] La proportion de tests positifs rapportés dans ces 10 études oscille entre 2 et 16 %, mais seulement deux d'entre elles (avec des rendements de 3 et 4 %) comportent une vérification des résultats de la cytogénétique par des tests moléculaires. Murray *et al.* (1997) estiment qu'en moyenne 6 % des hommes avec retard mental présentent un syndrome du X fragile (basé sur une moyenne simple non pondérée).

Dans un second temps, vers la fin des années 1980, d'autres objectifs, à la fois scientifiques et cliniques, ont été poursuivis. D'une part, les chercheurs ont tenté d'établir la prévalence du syndrome sur une base régionale et, pour ce faire, ils n'ont plus seulement ciblé la population institutionnalisée pour retard mental mais aussi une population peut-être moins sévèrement atteinte fréquentant divers points de services, tels que les services résidentiels pour personnes handicapées intellectuelles, les ateliers protégés, les centres de jour (de Vries *et al.*, 1997 ; Gabarron *et al.*, 1992 ; Nolin *et al.*, 1991, 1992 ; Turner *et al.*, 1986, 1992 ; Webb *et al.*, 1986), ainsi que les jeunes fréquentant des écoles ou des classes spéciales (de Vries *et al.*, 1997 ; Gabarron *et al.*, 1992 ; Milà *et al.*, 1997 ; Turner *et al.*, 1986, 1992 ; Webb *et al.*, 1986). Quelques chercheurs ont eu recours à des registres (Kähkönen, 1987) ou à des données d'enquête (Gustafson *et al.*, 1986 ; Tranebjaerg *et al.*, 1994) pour identifier les sujets à risque élevé. D'autre part, plusieurs études ont évolué vers des projets pilotes ou des programmes à visées de services essentiellement. Les bénéfices de l'identification des sujets atteints (*case-finding*) sont devenus d'autant plus tangibles, que le développement de l'analyse de liaison a ouvert la voie à un dépistage familial en cascade plus fiable.

Dans la mesure où on a alors souhaité établir le diagnostic de manière plus précoce et plus complète, on a élargi les indications pour le diagnostic et dépistage aux enfants présentant des signes cliniques plus frustes, tels que les retards de développement et de langage, les troubles de l'attention, les tendances autistiques, ou les difficultés d'apprentissage (Jacobs *et al.*, 1993 ; Tranebjaerg *et al.*, 1994 ; Hagerman *et al.*, 1994b ; Slaney *et al.*, 1995 ; Meadows *et al.*, 1996 ; Murray *et al.*, 1996 ; Crawford *et al.*, 1999 ; Youings *et al.*, 2000). Cet élargissement des indications vise à identifier une plus large proportion des sujets atteints, mais exige l'évaluation d'un nombre beaucoup plus important d'enfants, dont le recrutement peut être plus difficile si ceux-ci se trouvent disséminés dans des écoles ou classes régulières ; cette approche nécessite par conséquent des ressources nettement plus importantes (à la fois pour la réalisation des tests et pour le conseil génétique). Depuis 1992, les tests moléculaires ont remplacé graduellement les tests cytogénétiques et l'analyse de liaison et, même si ces tests sont plus rapides et plus fiables, ils sont malgré tout peu adaptés à une utilisation à très grande échelle. Ces difficultés logistiques ont poussé certains chercheurs à enrichir leur échantillon en effectuant une présélection à l'aide de critères cliniques supplémentaires (Mandel *et al.*, 1994). L'utilisation de ces critères de présélection sous forme d'échelles (*checklists*) pour améliorer le rendement du dépistage ne semble cependant pas faire consensus *(voir section 3.3.4)*.

L'expérience accumulée au cours de cette deuxième phase est présentée succinctement à l'annexe VI, sous forme de tableaux comparant les critères d'inclusion et le processus de sélection de la population étudiée, ainsi que la nature du projet et la finalité recherchée. La plupart des auteurs rapportent essentiellement le taux de participation obtenu ainsi que les résultats des tests et les estimations de prévalence qui en dérivent. Les taux de participation dépendent des modalités de recrutement et de l'âge de la population ciblée et varient selon le contexte culturel[124]. La comparaison de la proportion de

[124] Plusieurs études européennes atteignent des taux de participation avoisinant les 60 % à 70 % (de Vries *et al.*, 1997; Murray *et al.*, 1996; Slaney *et al.*, 1995; Webb *et al.*, 1986; Youings *et al.*, 2000), alors qu'aux États-Unis

tests positifs entre les différentes études doit être réalisée en tenant compte de la diversité des processus de sélection de la population. À titre d'exemple, le terme de « difficultés d'apprentissage » correspond souvent moins à une entité clinique qu'à une définition administrative des enfants ayant des besoins éducatifs particuliers. Cette définition dépend par conséquent à la fois du contexte culturel et de l'organisation des services. Alors qu'au Québec ce terme est utilisé dans le milieu de l'éducation pour désigner les élèves avec difficultés académiques sans déficience intellectuelle (*voir annexe V*), il est utilisé dans d'autres pays pour désigner tous les enfants avec besoins éducatifs particuliers, y compris ceux avec un retard mental ou avec des troubles de l'attention. Les critères et le mode d'identification de ces enfants peuvent donc être fort variable d'un endroit à l'autre[125]. On assiste également à un glissement des appellations et des classifications nosologiques, ayant pour objectif d'éviter la stigmatisation (Baroff, 1999). Toutefois, ces modifications peuvent dans certaines circonstances avoir un impact sur l'obtention de services.

Bien que ces études aient évolué vers la poursuite d'objectifs cliniques, les bilans publiés n'ont pas pour autant rapporté une évaluation portant sur l'ensemble des objectifs possibles. Ainsi, l'impact du conseil génétique sur les familles n'est approfondi que dans les programmes les plus extensifs, et, à notre connaissance, aucune étude ne s'est penchée sur l'impact du diagnostic sur la prise en charge et le pronostic des sujets identifiés.

Parmi les programmes les plus extensifs, assortis d'une évaluation plus approfondie de leur impact, il faut retenir surtout les programmes australien et hollandais. Le programme australien a débuté en 1984 par un dépistage parmi les sujets avec retard mental dans les institutions, les résidences, les écoles spécialisées et les ateliers protégés, pour s'étendre ensuite à l'ensemble de l'état du New South Wales (Turner *et al.*, 1986). Par la suite, tous les enfants avec difficultés intellectuelles ont été ciblés à leur entrée dans le système scolaire (Turner *et al.*, 1992). Il s'agit d'un projet d'envergure puisque, en 1997, 3862 individus avaient été testés et 245 individus[126] atteints identifiés dans 225 familles, soit 1,7 % des 14 225 individus avec retard mental recensés. Les auteurs estiment que 74 % des hommes atteints[127] ont été identifiés à l'échelle d'une province comptant environ 6 millions d'habitants (Turner *et al.*, 1997). Ce programme, appuyé par les autorités publiques, a été dans l'ensemble bien reçu par les milieux institutionnels et scolaires. Le taux de participation est élevé puisque 79 % des familles contactées entre 1984 et 1990 ont consenti à ce que leurs enfants avec retard mental participent au dépistage (Turner *et al.*, 1992). Le conseil génétique aux familles et l'offre du dépistage familial en cascade ont d'emblée fait partie du projet et l'acceptabilité de la stratégie utilisée est étayée par une enquête auprès des 90 familles touchées par le syndrome et ayant participé au conseil génétique[128]. L'impact du

ces taux se situent plutôt autour de 45 % à 60 % (Crawford *et al.*, 1999; Hagerman *et al.*, 1994b).

[125] La proportion d'enfants avec retard mental trouvés sous le vocable de difficultés d'apprentissage varie de 15 % aux États-Unis (Crawford *et al.*, 1999), 33 % dans le Wessex en Grande-Bretagne (rapporté par Crawford 1999 d'après Jacobs *et al.*, 1993), à 55 % au Danemark (Tranebjaerg *et al.*, 1994).

[126] Pour 70 % d'entre eux, le diagnostic n'avait pas été posé précédemment.

[127] Les auteurs expliquent cette observation par le fait qu'ils n'ont pas effectué de dépistage en préscolaire ni dans les écoles privées, que fréquentent un tiers des enfants.

[128] La majorité (83 %) de ces familles, chez qui un sujet atteint du syndrome du X fragile avait été diagnostiqué,

conseil génétique sur les décisions reproductives et sur la prévalence a également fait l'objet d'une évaluation approfondie (Turner *et al.*, 1997 ; Robinson *et al.*, 1997) *(voir section 6.2.1)*.

Aux Pays-Bas, un programme régional de diagnostic et dépistage a été instauré dans le sud-ouest du pays en 1992 (de Vries *et al.*, 1997 ; de Vries, 1998d). Les adultes et enfants avec retard mental séjournant en institution ou fréquentant des écoles spéciales ont été ciblés. En 1997, avec un taux de participation de 70 %, 1531 individus à risque élevé avaient été testés, parmi lesquels 11 nouveaux cas du syndrome étaient identifiés. Compte tenu de tous les cas recensés à l'échelle du pays, les auteurs estiment que moins de 50 % des hommes atteints auraient été diagnostiqués. L'acceptabilité du programme a été étudiée par une enquête auprès de nombreuses familles participantes et non participantes[129] (de Vries *et al.*, 1997 ; de Vries, 1998a). Parmi les familles participantes, les motifs et les attentes à l'égard du dépistage se sont avérés réalistes[130], alors que le motif principal (44 %) de non-participation était la croyance erronée qu'un diagnostic étiologique avait déjà été établi pour le retard mental. Une majorité de participants considéraient la stratégie comme acceptable et se montraient ouverts à la circulation de l'information au sein de la famille[131]. Le dépistage familial en cascade est beaucoup moins avancé qu'en Australie, étant donné que le programme est beaucoup plus récent (van Rijn *et al.*, 1997) *(voir section 6.2.1)*.

Récapitulatif

L'évolution des expériences de diagnostic et dépistage proactif des sujets symptomatiques suggère que cette approche pourrait à première vue se concevoir comme un prolongement de la pratique clinique dans la mesure où des indications diagnostiques semblables peuvent être appliquées dans des milieux où la concentration de sujets potentiellement atteints est plus élevée. Cependant le caractère proactif de ces stratégies et le fait qu'elles débouchent aussi sur du dépistage familial en cascade leur confèrent le statut de dépistage et font que, pour chacune des indications envisagées, une évaluation plus rigoureuse est nécessaire avant leur implantation.

Bien que l'expérience soit relativement riche et variée, l'évaluation globale de ce type de stratégies n'est pas aisée. D'une part, la définition des populations visées n'est pas homogène, ce qui complique la comparaison entre les diverses études sur le plan de leur rendement. D'autre part, les études n'ont pas nécessairement examiné l'ensemble des bénéfices et des risques qui doivent être considérés pour une analyse exhaustive de l'utilité. Enfin, les programmes les plus extensifs, poursuivant des objectifs cliniques, ont porté sur des indications limitées, essentiellement le retard mental.

Ces programmes montrent tout de même que le diagnostic et le dépistage chez des sujets avec retard mental sont généralement bien acceptés par

souhaiteraient pouvoir bénéficier du conseil génétique si des circonstances comparables se représentaient.

[129] 860 familles ont participé à l'enquête avant conseil génétique et 681 après, alors que 153 familles n'ayant pas pris part au dépistage ont participé à l'enquête.

[130] On note cependant que, contrairement aux parents d'enfants institutionnalisés, les parents d'écoliers s'attendaient à ce que le diagnostic contribue à l'obtention de meilleurs services pour leur enfant.

[131] Parmi les répondants, 80 % recommanderaient à d'autres de participer au programme et 87 % avaient déjà informé certains apparentés des résultats (négatifs) du test. Les 7 familles nouvellement identifiées ayant bénéficié du conseil génétique avaient toutes informé des membres de leur famille (de Vries, 1998a).

les familles et par les professionnels impliqués, quoiqu'on puisse s'attendre à des différences culturelles à cet égard. Ces expériences ont en outre permis d'identifier une plus grande proportion de sujets atteints que la pratique clinique répondant à la demande des familles. En tout état de cause, l'implantation de ce type de stratégies dépend de l'existence de lieux ou de processus de sélection bien définis des sujets à risque.

6.1.4 Dépistage néonatal

Le dépistage néonatal est une pratique bien établie pour certaines maladies héréditaires, comme la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie et la tyrosinémie, pour lesquelles un traitement peut être instauré précocement. En ce qui a trait au syndrome du X fragile, le caractère systématique du dépistage néonatal permettrait en principe de dépister plus de sujets atteints, y compris les cas sporadiques, que les stratégies reposant sur des signes d'appel. La pertinence de cette approche a effectivement été discutée, là où les autres stratégies ont été exploitées à fond et ont révélé leurs limites.

Contrairement aux programmes de dépistage déjà établis, on ne peut s'attendre, pour le syndrome du X fragile, à un bénéfice médical direct pour l'enfant puisque l'avantage d'une prise en charge présymptomatique du sujet atteint n'a pas été démontrée et qu'il n'y a pas de traitements curatifs en perspective. Or, la possibilité d'une intervention thérapeutique constitue la justification principale du dépistage génétique des nouveau-nés. De plus, les bénéfices psychologiques potentiels pour les parents de l'identification du syndrome chez un nouveau-né sont difficilement comparables aux bénéfices attendus lorsque le syndrome est identifié, après consultation, chez un enfant symptomatique. À cette étape présymptomatique, le dépistage peut être une source d'anxiété, plutôt qu'une réponse face à un problème reconnu par les parents. En outre, une telle pratique pourrait créer une fausse réassurance des parents sur l'absence de retard mental, qui risque tout de même de survenir chez 1 à 3 % des enfants. Pour l'instant, l'avantage du dépistage néonatal serait d'établir très tôt le diagnostic de X fragile, même en l'absence d'antécédents familiaux, ce qui permettrait un conseil génétique en temps opportun auprès de la famille nucléaire (Fryns, 1995 ; Mandel *et al.*, 1994).

Par ailleurs, le dépistage néonatal soulève une autre question d'ordre éthique liée au fait que le test moléculaire identifie non seulement les mutations complètes mais aussi les prémutations. Même si les nouveau-nés porteurs de la prémutation peuvent bénéficier de cette information au moment de leur reproduction, l'absence d'un bénéfice immédiat va à l'encontre des principes établis justifiant le dépistage chez les enfants. Ceci soulève en outre des problèmes éthiques et organisationnels liés à la conservation et à la communication de l'information génétique.

L'implantation d'un dépistage néonatal requiert de plus une adaptation des tests moléculaires pour une utilisation à une grande échelle, un domaine de recherche en pleine effervescence (Dawson *et al.*, 1995 ; Holden *et al.*, 1995a ; Hong *et al.*, 1999 ; Strelnikov *et al.*, 1999). Parmi les avenues explorées, un test basé sur des anticorps dirigés contre la protéine FMRP pourrait éventuellement surmonter le problème de l'identification des prémutations (Willemsen *et al.*, 1995, 1997, 1999). Cependant, cette technique soulève d'autres difficultés, puisque pour l'instant cette méthode ne détecte que les sujets dont la

production de FMRP est totalement inhibée. Par conséquent, elle se limite à l'identification des garçons porteurs de la mutation complète et ne permet pas l'identification des garçons porteurs de mosaïques et des filles avec une mutation complète. Les familles de ces derniers se verraient donc privées de conseil génétique. Si la recherche se concentre essentiellement sur la mise au point technique des tests, aucune expérience n'a encore été recensée dans la littérature sur l'implantation d'une telle stratégie[132].

En somme, malgré les possibilités offertes par l'infrastructure existante, des difficultés techniques et des considérations éthiques, qui découlent en grande partie des limites de nos connaissances, ne permettent pas d'envisager, dans l'immédiat, la stratégie du dépistage néonatal. Il n'est bien entendu pas exclu que le développement de tests ciblant plus spécifiquement les individus atteints associé à de nouvelles thérapies ou à la découverte éventuelle d'autres bénéfices

[132] Les résultats d'une étude pilote, portant sur 1000 nouveau-nés masculins, ont été rapportés dans la littérature, mais cette étude a été conduite de façon anonyme dans le but d'établir la prévalence des allèles normaux, prémutés et mutés dans la population générale (Holden *et al.*, 1995a).

Tableau 6. 2 : Les stratégies de diagnostic et de dépistage des sujets atteints : les principales caractéristiques, l'expérience recensée et un bilan sommaire

	CARACTÉRISTIQUES	EXPÉRIENCE	BILAN
Pratique clinique	• À la demande • Sélection préalable selon : - Filières de recrutement - Signes d'appel pour référer	• Expérience importante pour retard mental • Pratiques variables pour les autres indications diagnostiques • Évaluation limitée	• Pratique dispersée (multiples portes d'entrée) et non systématisée (référence, bilan pour retard mental et retard de développement, dépistage du retard de développement et du retard d'acquisition du langage, indications diagnostiques) • Sou -diagnostic et diagnostic tardif et sélectif (diagnostic : _ > _, + si histoire familiale)
Diagnostic prénatal	• Indication basée sur statut génotypique des parents	• Expérience disséminée • Évaluation peu poussée des conséquences psychosociales	• Problème éthique lié à la prédiction du phénotype _ : dilemme pour parents et difficultés du conseil génétique • Problèmes techniques si biopsie chorionique
Dépistage proactif	• Modalités variables selon : - Population et institution ciblées - Indications diagnostiques - Critères de présélection • Projets de recherche et programmes publics • Suivi individuel et dépistage familial en cascade ± intensif	• Expérience très vaste (voir annexe VI) • Évaluation approfondie de quelques programmes	• Faisabilité fonction de l'organisation des services • Participation et acceptabilité généralement bonnes mais peuvent être fonction du contexte culturel
Dépistage néonatal	• Infrastructure existante	• Aucune expérience publiée	• Problème éthique (pronostic non amélioré ; dépistage des prémutations) • Problèmes techniques (tests, ressources)

liés à une prise en charge dès la naissance ne vienne modifier cette position à l'avenir.

6.2 Stratégies de dépistage des individus porteurs

Parmi les stratégies utilisées ou envisagées pour identifier les sujets asymptomatiques porteurs de mutations (mutations complètes ou prémutations), nous distinguons le **dépistage familial en cascade**, le **dépistage chez les femmes avec histoire familiale de retard mental ou d'autres signes d'appel**, le **dépistage chez les femmes enceintes** sans antécédents familiaux particuliers et le **dépistage préconceptionnel** chez les femmes en âge de procréer. La pratique clinique actuelle intègre le dépistage familial en cascade et le dépistage chez les femmes avec histoire familiale de retard mental et correspond à une stratégie « à la demande », alors que le dépistage chez les femmes enceintes sans antécédents familiaux particuliers et le dépistage préconceptionnel chez les femmes en âge de procréer reposent sur un recrutement plus proactif, sans être nécessairement systématique.

6.2.1 Dépistage familial en cascade

Le dépistage familial s'adresse à tous les couples en âge de procréer qui sont à risque de transmettre le syndrome en raison d'une histoire familiale du syndrome du X fragile[133] et éventuellement à d'autres apparentés. Ce type de dépistage se greffe aux différentes stratégies de diagnostic des sujets atteints mentionnées ci-dessus ou aux stratégies de dépistage de porteurs abordées plus bas. Dans la pratique clinique courante, ce dépistage est réalisé à la suite du diagnostic du syndrome chez un sujet symptomatique. Il s'effectue, dans le cadre du conseil génétique, en procédant en cascade à partir du cas index pour déterminer le statut de porteur des membres de la famille, d'abord nucléaire puis élargie, qui le souhaitent. Habituellement, le contact avec les apparentés se fait par l'intermédiaire des parents du sujet atteint, une pratique qui repose sur le respect de l'autonomie et de la confidentialité de la famille touchée et des apparentés. Effectivement, un mode de recrutement plus proactif des apparentés soulèverait des problèmes d'ordre éthique et peut, dans certains cas, aller à l'encontre de la déontologie professionnelle.

Dans le cadre du dépistage familial, le statut de porteur est habituellement déterminé chez les femmes en âge de procréer, étant donné que celles qui sont porteuses d'une mutation complète ou d'une prémutation risquent d'avoir des enfants atteints. La pertinence de réaliser les tests moléculaires chez les hommes apparemment sains a été soulevée par certains auteurs (Rousseau, 1994). Alors qu'auparavant il ne semblait pas y avoir de bénéfices immédiats à préciser le statut de porteur des hommes normaux transmetteurs[134], cette situation peut avoir changé suite aux connaissances plus approfondies qui se sont accumulées sur les *« high functioning males » (voir section 2.4)* et à la description récente de rares cas de transmission de mutations complètes par des hommes

[133] Depuis qu'une association a été établie entre la ménopause prématurée et le statut de porteur de prémutations, le dépistage familial en cascade s'applique également aux femmes présentant cette nouvelle indication et à leurs apparentés.

[134] Pour rappel, les hommes normaux transmetteurs sont porteurs d'une prémutation qu'ils transmettront à toutes leurs filles. Celles-ci ne seront pas symptomatiques mais peuvent transmettre le syndrome à leurs enfants si la prémutation subit une expansion en mutation complète.

normaux transmetteurs à leurs filles *(voir section 6.1.2)*. Par ailleurs, l'absence de confirmation du statut de porteur complique la gestion de l'information pour les générations futures et un mode de transmission de l'information doit alors être élaboré de sorte que celle-ci parvienne en temps opportun aux filles des hommes normaux transmetteurs qui, elles, sont à risque d'avoir des enfants atteints[135].

L'évaluation du dépistage familial en cascade n'a pas été réalisée de manière systématique, quoique quelques auteurs rapportent leur expérience clinique (Cossée *et al.*, 1997 ; Ryynänen *et al.*, 1995 ; van Rijn *et al.*, 1997) et que certaines études procédant à un diagnostic proactif chez les sujets avec retard mental suivi d'un dépistage familial en cascade fournissent des données sur le taux de participation des familles[136], la proportion d'apparentés ayant eu recours aux tests et l'impact du dépistage familial en cascade sur les décisions reproductives (Robinson *et al.*, 1996 ; Turner *et al.*, 1992, 1997 ; van Rijn *et al.*, 1997).

Cossée *et al.* (1997) rapportent que 85 % des 44 familles repérées, suite au diagnostic d'un cas index en clinique, ont participé au conseil génétique, ce qui a conduit à l'identification de 98 nouveaux porteurs de mutations complètes (FM) ou prémutations (PM) (soit 2,2 par famille)[137] et à la réalisation de 9 dépistages prénatals. Ryynänen *et al.*(1995) décrivent le suivi de 59 familles en conseil génétique[138], dont 48,1 % des membres à risque ont eu recours au test moléculaire, ce qui a permis d'identifier 235 porteurs de FM ou PM (4 par famille) et 10 fœtus atteints sur 21 grossesses. Van Rijn *et al.* (1997) ont suivi, sur une période d'au moins un an, 19 familles, dont certaines leur avaient été référées, alors que d'autres avaient été identifiées à la suite d'un dépistage institutionnel et scolaire proactif. Ils ont démontré que la circulation de l'information au sein des familles et la participation aux tests moléculaires sont inversement liées au degré de parenté[139]. Le dépistage en cascade a néanmoins permis d'identifier 56 porteurs de FM ou PM (3 par famille).

---

[135] L'effet à long terme d'un vaste programme de dépistage, comme le programme australien, sur la prévalence à la naissance du syndrome pourrait dépendre dans une certaine mesure de l'identification des HNT et de la transmission de l'information à la génération suivante (Robinson *et al.*, 1996).

[136] Les premiers programmes visant les services aux familles n'ont rapporté que le nombre de familles qui acceptaient l'offre du conseil génétique : 50 % pour Nolin *et al.* (1992) et 61 % pour Gabarron *et al.* (1992).

[137] Entre 1991 et 1996, la convention pour la prise en charge du diagnostic moléculaire du syndrome X fragile établie par l'Association française pour la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), impliquait que le diagnostic des sujets atteints de retard mental ne soit effectué qu'au bénéfice d'une femme apparentée en âge de procréer et potentiellement demandeuse de conseil génétique (Cossée *et al.*, 1997; Mandel *et al.*, 1996).

[138] Ces familles ont été identifiées à partir de différentes sources : individus avec retard mental ou retard d'acquisition du langage référés pour diagnostic, femmes enceintes avec histoire familiale de RM demandant un conseil génétique, et familles contactées à partir d'un registre cytogénétique (Ryynänen *et al.*, 1994, 1995). Cette dernière approche pourrait impliquer un recrutement proactif des familles concernées, ce qui ne correspond pas à l'approche la plus courante en génétique médicale mais qui pourrait expliquer en partie les résultats obtenus. En l'absence de précisions, nous ne prenons pas en considération cette forme particulière, proactive, de dépistage familial en cascade.

[139] Globalement, 34 % des apparentés étaient informés du risque familial (100 %, 59 %, 39 % et 3 % pour les apparentés du 1°, 2°, 3°, et 4° respectivement) et 26 % des apparentés avaient participé aux tests moléculaires (90 %, 37 % et 30 % pour les apparentés du 1°, 2° et 3° respectivement). Il faut cependant noter que la mobilité des familles est particulièrement élevée aux Pays-Bas, puisque la moitié des apparentés non informés résidaient à l'étranger.

Les renseignements fournis par le programme de diagnostic et dépistage australien reflètent le résultat de plus de 10 années de dépistage familial en cascade et témoignent de l'intensité du suivi offert aux familles[140]. En décembre 1996, 225 familles avaient été répertoriées et 2337 apparentés testés. Hormis les 886 personnes atteintes (4 par famille en moyenne), chez qui une mutation complète avait pu être documentée, 532 porteurs asymptomatiques de FM ou de PM (dont 103 hommes normaux transmetteurs) étaient identifiés, soit 2,3 par famille[141] (Turner, 1997). En 10 ans, 104 femmes porteuses asymptomatiques ont eu recours au dépistage prénatal, parmi lesquels 19 fœtus masculins portaient une mutation complète.

Vers la fin des années 1980, une étude cas-témoin a été entreprise afin de documenter l'impact du conseil génétique (alors que seule la cytogénétique était disponible) sur les décisions reproductives des femmes apparentées au premier degré à un cas index. Parmi les couples ayant bénéficié du conseil génétique, une réduction de 26 % des naissances était documentée (77 versus 104), mais cette réduction était attribuable aux femmes ayant des capacités intellectuelles normales seulement. Parmi les femmes ayant eu une grossesse par la suite, 61 % se sont prévalues du diagnostic prénatal (Turner *et al.*, 1992). Il subsiste des grossesses non suivies, le plus souvent chez des femmes avec une déficience intellectuelle, mais, dès le début des années 1990, la proportion des couples ayant recours au DPN a augmenté à 77 % et à 91 % pour les couples ayant déjà un garçon atteint (Robinson *et al.*, 1996). Cette recrudescence du recours au DPN depuis la disponibilité des tests moléculaires et le fait que 79 grossesses non affectées aient été menées à terme fait dire aux auteurs qu'on assiste à un regain de confiance des familles affectées en leur potentiel reproductif.

Enfin, le contrôle du nombre de grossesses et l'interruption sélective des grossesses avec fœtus atteints ont entraîné une baisse de la prévalence à la naissance du syndrome dans ces familles[142], ainsi qu'à l'échelle de la province puisque environ trois quarts des familles seraient maintenant connues grâce au programme (Robinson *et al.*, 1996 ; Turner *et al.*, 1997). Au New South Wales, la prévalence à la naissance pour les garçons serait passée de 1/4000 à 1/10 000 et plus de 60 % des enfants atteints naîtraient aujourd'hui dans le quart des familles n'ayant pas encore bénéficié d'un diagnostic étiologique. Le rendement de la stratégie actuelle de diagnostic et dépistage des sujets atteints en milieu scolaire, suivie du dépistage familial en cascade risque cependant de diminuer puisque le syndrome est davantage connu dans les milieux médical et scolaire et que les individus potentiellement atteints sont de plus en plus référés en génétique. En Australie, les chercheurs commencent en conséquence à envisager le recours à des stratégies alternatives telles que le dépistage chez les femmes enceintes ou le dépistage néonatal (Turner *et al.*, 1997) *(voir discussion section 6.3)*.

L'efficacité du dépistage familial en cascade repose donc essentiellement sur la dissémination de l'information au sein des familles et sur l'acceptabilité des services disponibles. Or, pour

[140] Annuellement, un feuillet d'information est adressé à toutes les familles qui sont recensées dans un registre depuis le début des années 1990 et une réévaluation par tests moléculaires a été proposée à toutes les familles identifiées au préalable.

[141] La participation des familles au dépistage en cascade est tout de même fort variable, puisque chez 40 % d'entre elles, seuls des apparentés du premier degré s'y sont prtés.

[142] Comme pour toutes les stratégies de dépistage des porteurs, cette approche ne modifie en rien la prévalence des porteurs de la prémutation.

le syndrome du X fragile, des difficultés de communication au sein des familles affectées ont été mises en évidence, en raison notamment de la culpabilité associée à la transmission héréditaire du retard mental et de la possibilité d'une atteinte intellectuelle chez plusieurs membres de la famille *(voir section 7.1.2)*. Les modalités déployées pour faciliter et maintenir le contact auprès des familles retentissent sur la participation et la satisfaction des familles. De plus, d'après une étude de simulation, si on se base sur le pourcentage des porteurs d'une population donnée pouvant être détectée par le dépistage en cascade, celui-ci serait peu efficace de sorte que la proportion des porteurs pouvant bénéficier du conseil génétique reste faible (Wildhagen *et al.*, 1999).

Récapitulatif

Le dépistage familial en cascade offre la possibilité de préciser le statut génotypique d'apparentés symptomatiques mais a surtout pour objectif d'identifier les sujets asymptomatiques susceptibles de transmettre la mutation à leur descendance. Cette activité est intégrée à la pratique courante en génétique médicale lorsqu'un diagnostic a été posé chez un cas index référé en clinique, mais elle pourrait faire suite à tout type de stratégie. Elle est indissociable d'un conseil génétique fournissant à la fois l'information et le support nécessaires pour que les familles puissent faire face aux nouvelles données de risque qui leur sont transmises et prendre des décisions reproductives éclairées.

La proportion des sujets porteurs pouvant être rejoints par ce type de dépistage dépend, d'une part, du processus d'identification des sujets atteints et, d'autre part, de la proportion des membres de la famille qui participent au conseil génétique et qui souhaitent se soumettre au test. Cette participation varie avec l'intensité du suivi proposé aux familles mais dépend aussi de l'efficacité de la circulation de l'information au sein de la famille.

L'expérience accumulée à cet égard à travers le monde tend à montrer que la pratique du dépistage familial en cascade est généralement bien acceptée, qu'elle répond à un besoin des familles concernées et que, dans l'ensemble, elle a un impact sur leurs décisions reproductives. En Australie, où cette approche a été appliquée de manière systématique depuis plus de 10 ans, on constate un regain de confiance des familles touchées face à la reproduction et une diminution de la prévalence de la maladie.

6.2.2 Dépistage chez les femmes avec une histoire familiale de retard mental ou d'autres signes d'appel

En accord avec les lignes directrices émises par le Collège américain des généticiens médicaux (ACMG) et par le Collège américain des obstétriciens et gynécologues (ACOG), il est indiqué d'offrir un test pour préciser le statut de porteur chez une femme en âge de procréer ayant une histoire familiale de retard mental. Bien qu'on ne puisse parler d'évaluation systématique de cette pratique, quelques centres de génétique font état de leur expérience dans ce domaine et du nombre de familles avec X fragile identifiées par ce biais[143] (Brown *et al.*, 1996 ; Kaplan *et al.*, 1994 ; Wenstrom *et al.*, 1999).

La question de l'élargissement des indications se pose également dans le cadre du dépistage des porteurs. Quelques centres de génétique ont en effet offert le dépistage de porteurs aux femmes enceintes présentant une histoire familiale de retard de développement ou d'acquisition du langage, de difficultés d'apprentissage, d'autisme ou de troubles de l'attention, mais les données disponibles sont encore limitées[144] (Kaplan *et al.*, 1994 ; Howard-Peebles *et al.*, 1995 ; Wenstrom *et al.*, 1999).

Pour certaines de ces indications, comme les difficultés d'apprentissage ou les troubles de l'attention, la pertinence de cette approche élargie dépendra en bout de ligne des évaluations, encore attendues, sur l'utilité de procéder aux tests moléculaires chez les enfants présentant ces symptômes. Par ailleurs, il est probable que le rendement de cette stratégie (en terme de la proportion de tests positifs) soit inférieur à celui du dépistage chez les cas index eux-mêmes (Wenstrom *et al.*, 1999), mais il est parfois impossible d'obtenir, dans les délais requis, une confirmation du diagnostic du syndrome du X fragile chez ceux-ci[145].

Enfin, la documentation récente d'une association entre la ménopause prématurée et l'état de porteur d'une prémutation justifierait l'inclusion d'une histoire familiale de ménopause prématurée parmi les indications de recours aux tests, lorsque l'état de porteur n'a pu être vérifié directement auprès des apparentés à risque.

En bref, le dépistage du statut de porteur chez les femmes en âge de procréer ayant une histoire familiale de retard mental, ou d'une autre indication diagnostique reconnue, est légitime lorsque le diagnostic du syndrome du X fragile chez le cas index ne peut être confirmé dans les délais requis. L'élargissement des indications devra, dans la pratique clinique, être géré au cas par cas, en attendant des évaluations plus poussées.

---

[143] Brown *et al.* (1996) décèlent 2 FM et 4 PM chez 344 femmes enceintes avec histoire familiale de retard mental, alors que Kaplan *et al.* (1994) trouvent une PM parmi 126 femmes enceintes avec les mêmes antécédents familiaux.

[144] Kaplan *et al.* (1994) ne trouvent aucune mutation chez 46 femmes avec une histoire familiale de retard de développement, de retard d'acquisition du langage ou d'autisme, alors que Howard-Peebles *et al.* (1995) ont identifié 4 familles atteintes à partir de 231 femmes enceintes avec histoire familiale de retard mental, de retard de développement, de retard d'acquisition du langage, de troubles de l'attention ou d'autisme. Wenstrom *et al.* (1999) n'ont décelé aucune prémutation ni mutation complète chez 263 femmes ayant une histoire familiale de retard mental, troubles d'attention, difficultés d'apprentissage ou caractéristiques autistiques.

[145] Dans l'étude de Howard-Peebles *et al.* (1995), seulement 19 femmes ont préféré solliciter la participation du sujet atteint dans leur famille, les autres ayant choisi de se faire tester elles-mêmes.

6.2.3 Dépistage chez les femmes enceintes

Dans la mesure où on souhaite identifier l'ensemble des familles à risque, des stratégies plus systématiques, indépendantes de critères de sélection cliniques et de la documentation d'une histoire familiale, doivent être envisagées. En effet, la principale limite des stratégies de dépistage des porteurs basées sur une histoire familiale est l'impossibilité de détecter les cas sporadiques.

Puisqu'une étude effectuée au Québec a montré qu'une femme sur 259 est porteuse d'une prémutation (Rousseau *et al.*, 1995), la question s'est posée de savoir si le test moléculaire pour le statut de porteur devait être offert systématiquement dans le cadre des nombreux tests de dépistage offerts aux femmes enceintes. Un résultat positif conduirait, alors dans un premier temps, à l'offre du conseil génétique, ensuite à la réalisation d'un diagnostic prénatal, si souhaité, et enfin au conseil génétique auprès de la famille élargie. Cette stratégie aurait l'avantage de rejoindre l'ensemble des femmes, à un moment où elles sont préoccupées par la santé de leur descendance, et ainsi, si le taux de participation est élevé, de repérer un plus grand nombre de grossesses à risque que les stratégies associées au dépistage familial en cascade.

L'inconvénient de cette stratégie est le peu de temps disponible entre le diagnostic d'une mutation chez la femme enceinte et le moment où des décisions cruciales doivent se prendre sur le recours au diagnostic prénatal et sur la poursuite de la grossesse. La qualité de la communication de l'information est donc primordiale, ainsi que la non-directivité des interventions.

Plusieurs auteurs ont émis des opinions favorables sur l'implantation de ce type de dépistage à l'avenir, tout en précisant que plusieurs questions techniques et/ou éthiques doivent être résolues ou éclaircies avant d'en envisager l'introduction en clinique (Palomaki et Haddow, 1993 ; Howard-Peebles *et al.*, 1993, 1994 ; Mandel *et al.*, 1994 ; Palomaki, 1994 ; Rousseau *et al.*, 1994 ; Ryynänen *et al.*, 1995). Un débat s'est engagé autour de ces questions, mettant en lumière d'autres réserves et questionnements (Bonthron, 1993 ; Bundey, 1993 ; Howard-Peebles *et al.*, 1995 ; Meadows et Sherman, 1996; Barnicoat, 1997 ; Berry, 1997), dont plusieurs renvoient aux enjeux soulevés par le diagnostic prénatal. Parmi ceux-ci, la préoccupation prédominante est que le phénotype ne peut pas être prédit pour les fœtus féminins porteurs d'une mutation complète alors que seulement 50 à 55 % d'entre eux développeront un retard mental. Un problème plus spécifique à cette stratégie est qu'on ne sait pas si le risque d'expansion des prémutations déterminé pour les familles atteintes est applicable en l'absence d'histoire familiale (Bundey, 1993 ; Mandel *et al.*, 1994 ; Oostra et Halley, 1995). Or, ceci constitue, avec la prévalence des prémutations, une des informations clés pour pouvoir juger de la pertinence d'une telle approche. Une étude d'envergure est en cours au Québec pour comparer ces risques en présence et en l'absence d'histoire familiale. Enfin, une condition préalable à l'introduction de ces stratégies est la mise au point et la validation de méthodes d'analyse qui conviennent mieux à un dépistage à grande échelle.

Murray *et al.* (1997) relevaient le peu de données disponibles pour évaluer la faisabilité d'un programme de dépistage systématique des

femmes enceintes. Un projet pilote initié à la fin de 1993 à Fairfax, USA, dans un centre de diagnostic prénatal, proposait aux femmes référées (principalement pour âge maternel avancé) de subir à leur frais le test moléculaire pour le syndrome X fragile[146] (Howard-Peebles *et al.*, 1995 ; Spence *et al.*, 1996). Il s'agissait cependant d'une population sélectionnée, non seulement par le fait que les participantes étaient déjà référées en consultation de génétique en général pour âge maternel avancé, mais aussi en raison d'une auto-sélection (*self-selection*) sur la base de leurs antécédents, près du tiers d'entre elles présentant une histoire familiale de retard mental, de difficulté d'apprentissage, d'autisme ou de troubles de l'attention[147].

Plus récemment, une étude finlandaise (Ryynänen *et al.*, 1999), menée auprès de plus de 1500 femmes enceintes, examinait la faisabilité et l'acceptabilité d'un programme de dépistage chez les femmes enceintes. Le taux de participation au test de 85 %[148] et le recours au diagnostic prénatal chez les 18 femmes avec plus de 50 répétitions CGG[149], ainsi que les résultats de l'enquête auprès des participantes[150] font dire aux auteurs que le dépistage pour le X fragile serait bien accepté s'il était intégré dans le contexte des soins prénataux du système de santé finlandais. Bien que les résultats, en matière de faisabilité, de ce projet pilote puissent s'appliquer au Québec, l'évaluation de l'acceptabilité ne nous apparaît pas suffisamment concluante, puisqu'elle n'aborde pas des questions comme l'impact psychologique du diagnostic en dehors d'une histoire familiale et les difficultés liées aux choix reproductifs effectués dans ces circonstances.

[146] L'offre du test contre paiement a sans doute considérablement affecté le taux de participation de 21 % (688/3345) de sorte qu'il ne serait pas nécessairement applicable au Québec.

[147] Chez les 745 participantes (y compris celles testées en raison d'un don d'ovule) n'ayant pas d'antécédents familiaux de retard mental ou d'autres signes d'appel, trois prémutations furent décelées, ce qui correspond à une prévalence de 1/248 (en tenant compte des prémutations de plus de 60 triplets).

[148] Parmi les 1477 femmes s'étant prévalues du test, 6 femmes étaient porteuses d'une prémutation de plus de 60 triplets (ce qui fait dire aux auteurs que la prévalence de prémutations dans leur population est de 1 / 246), mais 12 autres femmes avaient entre 50 et 60 triplets.

[149] De plus, chez les 43 femmes ayant entre 40 et 50 triplets, six ont demandé le dépistage prénatal.

[150] L'enquête a été complétée par 16 des 18 femmes ayant plus de 50 triplets et par 33 (sur 54) femmes sans expansion. Il en ressort que les participantes n'ont pas ressenti de coercition ou de pression de la part de l'entourage ni des professionnels pour subir le test, mais que la moitié des répondantes auraient souhaité recevoir davantage d'information sur le syndrome et sur la signification de l'état de porteur.

Par ailleurs, deux programmes de dépistage ont été initiés en Israël en 1992 et 1994, offrant aux femmes la possibilité de recourir au test moléculaire, moyennant paiement, dans le cadre du suivi prénatal. Il s'agit de deux programmes d'envergure, mais, comme les résultats de l'un d'entre eux n'ont été publiés que sous forme d'un résumé, l'impact[151] de celui-ci ne pourra être réellement apprécié qu'après la publication d'un rapport plus détaillé (Falik-Zaccai *et al.*, 1999). Dans le cadre du second programme (Pesso *et al.*, 2000), 9459 femmes sans histoire familiale du syndrome ont choisi de recourir au test, soit en anténatal (80 %), soit en préconceptionnel (20 %). Environ 11 % d'entre elles rapportaient cependant une histoire familiale de retard mental ou d'autres problèmes de développement[152]. Hormis le taux de recours au dépistage prénatal[153], les auteurs ne semblent pas avoir étudié d'autres aspects de l'impact psychologique ou de l'acceptabilité du programme de dépistage. Même si cette étude ne permet pas d'estimer un taux de participation applicable à l'ensemble de la population[154], les auteurs préconisent que le dépistage soit étendu à l'ensemble des femmes enceintes du pays et soit disponible sur demande en préconceptionnel.

Récapitulatif

Le dépistage chez les femmes enceintes est une approche alternative visant l'identification d'une proportion plus importante des familles qui pourraient être touchées par le syndrome. Elle permet en effet de détecter les couples à risque sans histoire familiale avant la naissance d'un premier enfant atteint.

L'expérience accumulée à ce jour est cependant relativement limitée et il serait souhaitable que d'autres études viennent compléter le portrait de l'acceptabilité de cette approche et éclairer les principaux enjeux éthiques qui concernent la prédiction du phénotype et la gestion de l'information.

En somme, tant qu'un certain nombre de problèmes techniques (analyses validées adaptées à un dépistage à grande échelle) et scientifiques (corrélation génotype/phénotype, risques d'expansion sans histoire familiale) ne seront pas résolus, l'acceptabilité et la faisabilité de cette approche ne seront pas acquises.

6.2.4 Dépistage préconceptionnel chez toutes les femmes en âge de procréer

[151] Lors de la publication du résumé, 404 femmes avec une histoire familiale de retard mental et 9426 femmes sans antécédents familiaux de retard mental ni difficultés d'apprentissage s'étaient prévalues du test. Dans le premier groupe 7 prémutations (PM) (plus de 52 triplets) et 1 mutation complète (FM) furent détectées, contre 111 PM et 3 FM dans le second groupe. Toutes les femmes porteuses ont accepté l'offre du dépistage prénatal. Les auteurs concluent à une prévalence élevée (1 FM pour 3145 femmes et 1 PM de plus de 52 triplets pour 85 femmes sans antécédents particuliers), pouvant justifier selon eux l'instauration d'un programme national de dépistage (Falik-Zaccai *et al.*, 1999).

[152] Dans ce groupe à risque, 4 PM de plus de 55 triplets et 3 FM étaient décelées, alors que parmi les femmes n'ayant pas d'histoire familiale particulière, l'analyse moléculaire révélait 59 PM et une FM. Dans cette dernière population, la prévalence des prémutations de plus de 55 triplets semble donc supérieure (1/145 environ) à celle décrite au Québec (1/259).

[153] Sur 134 femmes enceintes à risque, six refusèrent le dépistage prénatal, mais cinq d'entre elles étaient porteuses de moins de 60 triplets et avaient été informées du faible risque d'expansion que ce type de prémutation comporte.

[154] En effet, les participantes avaient été référées à l'Institut de génétique par un médecin ou avaient choisi elles-mêmes de s'y présenter en consultation et une sélection sur la base des antécédents est plausible dans cette étude également.

Le dépistage préconceptionnel, tout comme le dépistage chez les femmes enceintes, permettrait en principe de rejoindre l'ensemble des familles à risque, si l'acceptabilité et la participation des femmes étaient acquises. L'avantage par rapport au dépistage chez les femmes enceintes est bien entendu de fournir un délai de réflexion plus important et davantage d'options quant aux choix reproductifs. Cependant, les limites du dépistage des femmes enceintes, et les enjeux éthiques qui en découlent, sont aussi valables pour le dépistage préconceptionnel : contraintes techniques non résolues (analyses validées adaptées à un dépistage à grande échelle), lacunes au niveau de la prédiction du phénotype et de l'évaluation du risque de transmission.

Si on se réfère à l'expérience avec la fibrose kystique, la période préconceptionnelle ne serait pas la plus propice pour l'implantation d'un programme de dépistage des maladies héréditaires, la motivation et la participation à un tel programme étant moins importantes que pendant la grossesse. De plus, il peut être plus difficile du point de vue logistique de rejoindre cette population, selon l'âge qu'on privilégie et l'organisation locale des services (services prémaritaux, services de planification familiale, milieu scolaire). La nature du syndrome du X fragile est toutefois différente de la fibrose kystique, et l'expérience avec le dépistage d'autres maladies comme le Tay-Sachs par exemple (Mitchell *et al.*, 1996), mériterait d'être prise en compte puisque les données spécifiques au syndrome du X fragile sont très limitées[155]. En définitive, la prudence est de mise dans l'extrapolation des conclusions issues d'expériences avec d'autres maladies héréditaires et dans d'autres contextes culturels. Par ailleurs, avant de songer à implanter un dépistage proactif visant cette population, il faudrait évaluer si une campagne d'information bien ciblée ne permettrait pas de l'aiguiller vers les services appropriés au moment où une grossesse est envisagée.

En bref, le dépistage préconceptionnel offre en théorie la possibilité de dépister l'ensemble des familles à risque, mais soulève des problèmes d'ordre logistique qui affectent sa faisabilité. L'expérience concernant spécifiquement le syndrome du X fragile est minime et l'expérience portant sur des maladies à transmission autosomique récessive ne constitue pas à elle seule une référence suffisante.

Bien que le dépistage préconceptionnel chez toutes les femmes en âge de procréer présente un avantage incontestable sur le dépistage des femmes enceintes du point de vue du délai et des choix reproductifs, cette approche comporte des difficultés additionnelles relatives au site, au moment, et aux moyens à privilégier pour recruter la population ciblée.

6.3 Discussion

Comme il n'y a pas, à l'heure actuelle, de critères spécifiques à l'évaluation des stratégies de dépistage basées sur les tests moléculaires, notre approche évaluative repose sur une appréciation de l'utilité, de la faisabilité et de l'acceptabilité des diverses stratégies envisageables. Pour ce faire, l'expérience accumulée au plan international doit être confrontée au contexte régional, qui conditionne en partie leur faisabilité et leur acceptabilité, ainsi que leur utilité. À cet égard, il faut s'appuyer souvent sur des données incomplètes quant à l'utilité et l'acceptabilité des

[155] Dans l'étude de Pesso *et al.* (2000) décrite ci-dessus, environ 1600 participantes se sont prévalues du test en préconceptionnel, mais les données actuelles ne permettent pas d'analyser l'impact du dépistage dans ce groupe en particulier.

stratégies pour lesquelles l'expérience internationale est limitée. Par ailleurs, l'évolution rapide des connaissances et des possibilités techniques fait que l'évaluation de la faisabilité est sujette à changement. Au terme de cet exercice, nous présentons la discussion selon trois grands groupes de stratégies, en commençant par celles dont l'implantation est la moins plausible dans l'im-médiat : le dépistage auprès de populations à risque faible, le dépistage proactif auprès de populations à risque élevé, et finalement les stratégies qui font déjà partie de la pratique clinique.

6.3.1 Dépistage auprès de populations à risque faible

Pour le syndrome du X fragile, le dépistage auprès de populations à risque faible peut être conçu sous forme de dépistage néonatal ou sous forme d'un dépistage des femmes, soit avant conception soit en cours de grossesse. Ces approches auraient l'avantage théorique d'identifier un plus grand nombre de personnes atteintes, pour le dépistage néonatal, ou un plus grand nombre de familles à risque, pour les dépistages de porteurs. Puisque le taux de détection de ce type de stratégies dépend directement du taux de participation, l'atteinte de ces bénéfices suppose évidement un recrutement proactif, même si la participation demeure volontaire.

Néanmoins, il est malaisé de documenter les bénéfices réels et l'acceptabilité de ces approches, étant donné le peu d'expérience rapportée à cet égard. Les quelques projets de recherche ou projets pilotes réalisés à ce jour, concernant le dépistage des femmes porteuses, ne permettent pas encore de procéder à une évaluation complète. Comme on reconnaît à cette avenue une utilité potentielle importante, il serait souhaitable de voir se développer d'autres projets pilotes adressant les bénéfices, les risques et les principaux enjeux sous-tendant l'acceptabilité.

Bien qu'il soit toujours possible d'intégrer le dépistage néonatal pour le syndrome du X fragile à l'infrastructure existante du dépistage néonatal au Québec, et que la faisabilité de celui-ci soit présentement étudiée sur le plan technique, aucune expérience n'existe à l'échelle internationale quant à la mise sur pied d'une telle approche, qui pourrait nous éclairer sur les problèmes spécifiques au diagnostic d'une condition non

traitable (et au dépistage néonatal de porteurs que soulève l'utilisation de certaines techniques).

Ces alternatives sont surtout évoquées dans la littérature en raison des limites des autres approches, qui ne réussissent pas à identifier l'ensemble des sujets atteints ni l'ensemble des familles. En effet, les premiers chercheurs à envisager sérieusement de développer ces avenues provenaient de régions où les autres stratégies avaient été exploitées à fond, atteignant un seuil de rendement décroissant. L'acceptabilité de ces approches semble également fonction de l'expérience régionale antérieure, étant davantage justifiée là où l'information concernant le syndrome a déjà amplement circulé auprès des professionnels de la santé et de l'éducation et auprès de la population.

Toutefois, un consensus semble se dégager de la littérature récente à l'effet de privilégier les stratégies d'identification des sujets symptomatiques avant de passer à l'implantation des stratégies de dépistage dans les populations à faible risque, et ce, tant que les problèmes scientifiques et techniques ne sont pas réglés et que les enjeux éthiques n'ont pas fait l'objet d'un débat plus poussé. Le dépistage néonatal ne peut être recommandé présentement en raison des problèmes liés à l'identification des porteurs de prémutations et de l'absence de bénéfices associés à la prise en charge précoce. Le dépistage à l'étape préconceptionnelle et le dépistage systématique auprès des femmes enceintes sans histoire familiale particulière se heurtent également aux limites de nos capacités sur le plan pronostique. Il faudrait, de plus, disposer d'analyses validées adaptées à un dépistage à grande échelle.

En définitive, l'implantation de ces stratégies est encore prématurée en raison de problèmes techniques et scientifiques non résolus et des implications d'ordre éthique liées en grande partie aux limites des connaissances. L'évolution des méthodes et des connaissances dans ce domaine est extrêmement rapide de sorte qu'à l'avenir le bi-

Tableau 6.3 Les stratégies de dépistage des individus porteurs : leurs principales caractéristiques, l'expérience recensée et un bilan sommaire

	CARACTÉRISTIQUES	EXPÉRIENCE	BILAN
Dépistage familial en cascade	• Secondaire au diagnostic clinique ou aux diverses stratégies de dépistage • Indissociable du conseil génétique	• Expérience répandue correspondant à l'approche usuelle de la génétique médicale • Évaluation restreinte suivant pratique clinique du diagnostic, mais évaluation approfondie suivant quelques programmes proactifs de dépistage de populations à risque élevé	• Participation variable selon l'intensité des contacts et la durée du programme • Communication intrafamiliale souvent problématique • Acceptabilité généralement bonne • Impact sur les décisions reproductives et sur la prévalence, documenté pour un programme avec suivi intensif
Dépistage chez les _ avec histoire familiale de RM ou autres signes d'appel	• Indications rares : si le diagnostic ne peut être confirmé chez le cas index	• Expérience restreinte • Évaluation limitée, surtout pour les indications autres que le retard mental	
Dépistage chez les _ enceintes	• Possibilité évoquée pour identifier davantage de porteuses, y compris celles sans antécédents familiaux	• Expérience limitée, en partie biaisée vers une population à risque sur la base de l'histoire familiale	• Problèmes scientifiques (% expansions, corrélation génotype/phénotype) • Problèmes éthiques (phénotype _) • Problèmes techniques (tests, ressources)
Dépistage préconceptionnel	• Avantage théorique sur dépistage des _ enceintes : - délai ✿ avant décision - plus de choix reproductifs	• Expérience très limitée	• Problèmes comparables au dépistage des _ enceintes et en plus - Problème logistique (recrutement) - Moment opportun incertain - Participation non acquise (motivation ✿ ?)

lan de la situation devra être révisé à la lumière des nouveaux développements. L'expérience acquise avec ces stratégies pour le syndrome du X fragile est limitée et le recours à des projets pilotes s'avère nécessaire pour permettre une évaluation rigoureuse de l'utilité, de la faisabilité et de l'acceptabilité des stratégies envisagées.

6.3.2 Dépistage proactif de populations à risque élevé avec dépistage familial en cascade

Le dépistage proactif du syndrome du X fragile auprès de populations à risque élevé a été amplement pratiqué à travers le monde selon une gamme de modalités. Les sujets à risque étaient généralement recrutés en institutions, dans des centres ambulatoires de services ou dans les écoles. L'efficacité de ces programmes, en terme du pourcentage de sujets atteints identifiés, dépend de leur faisabilité et acceptabilité, ainsi que de la population ciblée (fonction des indications retenues, des processus de présélection, etc.). La faisabilité de cette approche est clairement fonction de l'organisation régionale, et particulièrement de la centralisation, des services éducatifs et des services spécialisés offerts à la clientèle visée. Les contraintes liées à l'organisation des services sont d'autant plus problématiques que l'on envisage un dépistage précoce du syndrome. L'acceptabilité de ces programmes est généralement bonne, bien que des différences culturelles soient perceptibles. Hormis l'identification des sujets atteints, certains programmes avaient comme objectif de réaliser le dépistage familial en cascade. L'efficacité, en matière du pourcentage d'apparentés à risque rejoints, dépend du temps écoulé depuis l'initiation du programme, de l'intensité du suivi offert aux familles et des problèmes de communication fréquemment rencontrés au sein de celles-ci.

Dans l'ensemble, cette approche a été jugée utile pour améliorer le diagnostic des sujets atteints et l'identification des porteurs dans les familles élargies et promouvoir la connaissance du syndrome. Cependant, elle comporte des limites maintenant bien identifiées : ces programmes finissent par atteindre un seuil de rendement décroissant pour l'identification des sujets atteints ; l'évaluation des familles est souvent incomplète ; les porteurs sans antécédents familiaux ne peuvent bénéficier du service. Au total, la proportion des porteurs de prémutations rejoignables par cette approche serait faible, de sorte que la majorité des couples à risque de transmettre le syndrome ne pourraient bénéficier d'un conseil génétique en temps voulu (Wildhagen, 1999).

L'expérience accumulée est très diversifiée, mais la majorité des grands programmes ayant étudié l'efficacité et l'acceptabilité de cette approche ont porté sur des indications limitées, principalement le retard mental. Peu d'études correspondent à un objectif additionnel, de mise aujourd'hui, qui est d'identifier le plus précocement possible les sujets atteints. Cet objectif requiert l'élargissement des indications diagnostiques et l'utilisation concomitante d'autres critères de sélection. Or, malgré l'expérience accumulée, il n'y a pas de consensus dans la littérature sur des indications, telles que les troubles de l'attention et les difficultés d'apprentissage sans déficience intellectuelle, ainsi que sur l'utilisation des échelles de présélection *(checklists)*. Si les indications à retenir dans le cadre d'un programme proactif de dépistage doivent être compatibles avec les indications diagnostiques admissibles en clinique, il est sans doute raisonnable de s'en tenir à des indications plus restreintes en attendant que la recherche vienne

quantifier le niveau de risque pour chacune des présentations cliniques.

Des stratégies de dépistage de signes d'appel, comme le retard de développement[156] ou le retard d'acquisition du langage, représentent une approche radicalement différente et, dans la mesure où elles pourraient constituer un préalable au bilan diagnostique ou au dépistage du syndrome, mériteraient d'être étudiées. Si les bénéfices d'une prise en charge précoce des troubles du langage ont été clairement démontrés, l'utilité de l'implantation d'un tel dépistage dépend de l'organisation des services et, en particulier, de l'accessibilité aux orthophonistes[157].

Au Québec, il semble que la prise en charge des enfants avec retard de développement, déficience intellectuelle ou difficultés d'apprentissage soit très variable aussi bien dans le milieu médical que social et scolaire. Étant donné l'ampleur au Québec du mouvement vers l'insertion sociale et l'intégration scolaire, le repérage des sujets à risque nécessiterait sans doute un déploiement de ressources plus important qu'à l'époque, ou que dans les pays, où ceux-ci sont davantage regroupés. Compte tenu de ce contexte, une stratégie de dépistage proactive en milieu institutionnel ou dans des classes ou écoles spécialisées ne rejoindrait sans doute pas la plupart des familles affectées, à moins d'attendre la fin du primaire ou le début du secondaire, ce qui ne comporterait plus d'avantages majeurs par rapport à la pratique clinique usuelle. Si on souhaitait organiser un dépistage plus précoce, il faudrait mettre sur pied une démarche plus systématique d'identification des signes d'appel, soit en milieu scolaire régulier, soit en préscolaire, sur laquelle pourrait éventuellement s'appuyer le dépistage du syndrome du X fragile. Or, le Québec ne dispose pas actuellement d'une organisation pouvant supporter un effort systématique de dépistage du retard de développement et du retard de langage. De plus, l'acceptabilité par les personnes concernées dépend de la perception des bénéfices, laquelle est étroitement liée à la reconnaissance préalable d'un problème chez l'enfant. Enfin, l'acceptabilité sociale d'une approche proactive sélective au Québec n'est pas chose acquise, étant donné le peu d'information sur le syndrome dont disposent la population et de nombreux professionnels, ainsi que les différences conceptuelles relatives à la déficience intellectuelle et les problèmes de communication entre les milieux éducatifs, sociaux et médicaux.

Il n'est, de toute manière, pas souhaitable d'envisager l'implantation d'une stratégie de dépistage proactive, sans avoir procédé au préalable à des projets pilotes, comportant une évaluation approfondie de la faisabilité et du rendement de la stratégie envisagée dans le contexte québécois (nombre d'enfants identifiés, âge lors du diagnostic, conseil génétique auprès des familles nucléaires et élargies), de son impact

[156] Divers outils de dépistage du retard de développement existent, mais il n'y a pas nécessairement de consensus quant à l'approche la plus efficace (Cooley, 1999, Filipek *et al.*, 2000).

[157] Une étude britannique récente, avec recension de la littérature et méta-analyse des données disponibles, a examiné la pertinence de procéder au dépistage systématique des retards de langage (Law *et al.*,1998). Les bénéfices d'une prise en charge précoce des troubles du langage ont été clairement démontrés. Malgré cela, les auteurs estiment que, pour la Grande-Bretagne, un dépistage systématique n'est pas requis parce que les orthophonistes sont bien intégrés aux services de soins de première ligne et que l'identification des problèmes et l'orientation vers les services ne pose par conséquent pas de problèmes. Au Québec, par contre, l'accessibilité aux orthophonistes semble être un problème important.

psychosocial auprès des familles concernées et des ressources nécessaires.

6.3.3 Pratique clinique à la demande avec dépistage familial en cascade

Le diagnostic des sujets symptomatiques, le dépistage familial en cascade et le diagnostic prénatal s'inscrivent dans l'approche familiale habituellement adoptée en génétique médicale, au Québec comme ailleurs. Le dépistage des femmes enceintes avec histoire familiale de retard mental, ou éventuellement d'autres indications, est une extension de cette approche utilisée lorsque le diagnostic ne peut être établi au préalable chez un apparenté symptomatique.

Cette pratique répond à un besoin des familles, car elle permet de clarifier le diagnostic chez des sujets symptomatiques et d'offrir le conseil génétique aux familles concernées. Bien qu'il s'agisse d'une pratique répandue, la littérature révèle peu d'évaluations de son efficacité. On s'entend néanmoins pour lui reconnaître une utilité certaine, mais quelques articles suggèrent que, si la qualité du service laisse à désirer, il faut s'attendre à un impact négatif sur l'utilité et l'acceptabilité de cette pratique. On constate en effet que la rapidité de l'établissement du diagnostic, le support psychosocial lors de la communication de celui-ci, l'accessibilité en temps opportun au conseil génétique et la référence vers les services de support et d'adaptation requis s'avèrent fort variables, ce qui peut créer des obstacles à l'obtention de bénéfices possibles et générer une insatisfaction par rapport à la réponse aux besoins. Par ailleurs, les limites des connaissances actuelles font que l'utilité de recourir aux tests pour certaines indications reste incertaine, la justification du test se heurtant au manque de données probantes sur le niveau de risque qui se rattache à chacune des indications envisageables.

En tant que stratégie de diagnostic et de dépistage, cette pratique clinique présente aussi des limites en partie liées aux modalités organisationnelles, en partie inhérentes à la nature du syndrome. D'une part, la variabilité et l'apparition insidieuse des symptômes ainsi que les processus de sélection — qui opèrent invariablement dans un système répondant à la demande des familles et reposant sur l'aiguillage de ces familles vers les prescripteurs de tests — font en sorte que le syndrome du X fragile reste sous-diagnostiqué. D'autre part, la complexité du conseil génétique et la charge émotive liée au diagnostic freinent la dissémination de l'information au sein des familles, limitant l'efficacité du dépistage familial en cascade.

Au Québec également le syndrome semble sous-diagnostiqué, puisqu'on note un écart important entre le nombre de sujets ayant eu un diagnostic confirmé par les tests moléculaires et le nombre attendu de sujets atteints dans la population d'après les données de prévalence du syndrome (voir section 5.1). La proportion des enfants avec retard mental chez qui le test a été effectué est vraisemblablement aussi très faible, si l'on admet qu'environ 1 à 3 % des enfants en âge scolaire présentent un retard mental. L'âge auquel les analyses sont demandées tend à baisser progressivement, mais le diagnostic reste encore souvent tardif. Comme l'intervalle entre les deux premières grossesses est inférieur à 36 mois chez pratiquement 55 % des familles québécoises[158], l'abaissement de l'âge lors du diagnostic ne parviendra pas à éliminer totalement la récurrence du syndrome au sein des familles concernées. Par

[158] Selon les données québécoises pour 1996 (communication personnelle écrite, Bureau de la Statisitque du Québec, 1998).

ailleurs, plusieurs cliniciens confirment qu'au Québec également le conseil génétique et le dépistage familial sont loin d'avoir rejoint l'ensemble des membres des familles déjà identifiées.

L'examen du contexte québécois nous a fourni plusieurs indices quant aux facteurs pouvant contribuer au processus incomplet (et potentiellement aléatoire) de confirmation diagnostique. La méconnaissance relative de cette entité clinique en première ligne, la multiplicité des portes d'entrée dans le système, le manque de collaboration entre le milieu de la santé et le système scolaire et préscolaire, l'absence de bilan standardisé pour le retard de développement et le retard mental, et l'absence de lignes directrices canadiennes pour le recours aux tests moléculaires conduisent à des filières de recrutement très variables, à une présélection non planifiée et à un cheminement « prédiagnostique » décrit comme laborieux et pénible par les parents.

À l'issue de ce survol du contexte québécois et des expériences internationales dans le domaine, nous constatons que l'accessibilité aux services et la coordination des services de diagnostic et de prise en charge sont les principaux points faibles de cette pratique. Bien que nous ne soyons pas en mesure d'apporter des solutions toutes faites, nous pouvons procéder à quelques recommandations visant à susciter la responsabilisation des intéressés et à stimuler la concertation intersectorielle. Pour pallier les lacunes de cette pratique clinique, diverses mesures pourraient être envisagées touchant aux pratiques professionnelles mais aussi à l'organisation des services.

Du point de vue des pratiques professionnelles, les efforts, qui devront être consentis pour améliorer l'identification des sujets atteints, devraient s'inscrire dans une approche visant à améliorer la mise au point diagnostique pour tous les enfants présentant un retard de développement ou une déficience intellectuelle[159], voire un retard d'acquisition du langage. Le recours aux tests pour le syndrome du X fragile ne devrait donc pas être dissocié des autres examens cliniques et tests diagnostiques nécessaires à cet effet. Le développement de lignes directrices canadiennes pour le recours aux tests moléculaires pourrait être utile, mais surtout l'élaboration et la diffusion d'un bilan standardisé pour le retard de développement et le retard mental. Un tel bilan, surtout utile dans le cadre des services de première ligne, peut être conçu sous forme d'algorithme, comportant des examens ou tests à effectuer en première intention et des indications précises pour référer vers des services surspécialisés (génétique, neuropédiatrie ou autre selon les indications)[160]. Une extension de cette approche serait de prévoir également les signes d'appel pouvant guider la référence par des professionnels de la rééducation et des milieux de garde, préscolaire et scolaires,

[159] Dans la littérature récente, plusieurs auteurs se sont penchés sur les protocoles diagnostiques les plus appropriés et soulignent qu'avec des bilans plus poussés une proportion nettement plus importante d'enfants présentant un retard de développement ou un retard mental pourraient bénéficier d'un diagnostic étiologique, conduisant souvent à un conseil génétique plus précis pour la famille (Curry *et al.*, 1997; Majnemar et Shevell, 1995; Battaglia *et al.*, 1999).

[160] À titre d'exemple, un comité de la *American Academy of Neurology* et de la *Child Neurology Society* a récemment proposé des lignes directrices, avec un algorithme, pour le dépistage et le diagnostic de l'autisme. Celles-ci comportent plusieurs étapes dont le dépistage du retard de développement, le dépistage des sujets à risque d'autisme, suivi du diagnostic d'autisme et de l'évaluation des besoins des patients et de leurs familles (Filipek *et al.*, 2000).

dans l'espoir d'améliorer ainsi les filières de recrutement (Hagerman *et al.*, 1994b).

L'organisation des services a un impact à la fois sur les filières de recrutement menant au diagnostic et sur la prise en charge des individus atteints et leur famille. Dans la mesure où on souhaite une meilleure intégration des services de diagnostic, de prise en charge médicale, de rééducation et d'adaptation sociale pour les personnes ayant un syndrome du X fragile, au moins deux options nous apparaissent envisageables. La première, s'accommodant de la structure éclatée des services, requerrait un effort majeur d'information et de concertation qui pourrait se traduire par le développement d'un réseau auquel on reconnaîtrait la responsabilité d'orienter les individus dont les besoins ne cadrent pas avec le mandat d'un seul organisme pour leur assurer les services de diagnostic et de prise en charge en temps opportun. Cette approche trouverait son application non seulement pour le syndrome du X fragile, mais également pour tous ceux manifestant des déficiences multiples. La seconde option miserait sur la création de centres où les intervenants des milieux médicaux, de rééducation et d'adaptation pourraient fonctionner en équipes intersectorielles pour offrir aux familles les services suivants : l'obtention d'un diagnostic, le bilan cognitif et fonctionnel, le conseil génétique, l'établissement d'un plan de services individualisé et enfin la coordination des services requis. Le mandat de tels centres reposerait sur la reconnaissance de la nature progressive des manifestations de la déficience intellectuelle et, par le fait même, prendrait en charge les enfants présentant un retard de développement, voire un retard de l'acquisition du langage. Si cette option a plus de chance de réaliser une véritable intégration des services, elle demande en revanche une réorganisation plus importante et davantage de compromis, exigeant probablement des relocalisations de services et des réallocations des mandats et des responsabilités des organismes actuels. Quelle que soit la solution retenue, il est fort probable que l'implantation de ces approches requière des investissements lors de la réorganisation elle-même, mais que la réallocation des ressources, trop souvent consacrées à des consultations éparpillées et des bilans diagnostiques peu structurés, couvrirait une partie des frais de fonctionnement récurrents.

Parallèlement aux efforts envisageables sur le plan des pratiques et de l'organisation des services, la dissémination de l'information est une activité primordiale si on souhaite résoudre les principaux problèmes identifiés. D'une part, une meilleure information des divers milieux professionnels impliqués dans l'offre de services améliorerait les filières de recrutement et le diagnostic, faciliterait l'obtention et la coordination des services et favoriserait la collaboration intersectorielle et l'échange d'expertise quant aux modes de prise en charge. D'autre part, une connaissance plus répandue du syndrome et des services dans la population concourrait à un support plus approprié du milieu auprès des familles concernées et à une communication plus efficace au sein de ces familles. Enfin, l'information des parents est une composante essentielle non seulement du conseil génétique mais aussi du support psychosocial.

6.4 Conclusion

Aucune stratégie de dépistage proactif de population à risque élevé ou de dépistage de population à risque faible ne peut être recommandée actuellement, puisque ces stratégies soulèvent de nombreux enjeux éthiques devant être débattus et que plusieurs problèmes scientifiques et techniques doivent au préalable

être résolus. L'évolution des méthodes et des connaissances dans ce domaine est extrêmement rapide de sorte qu'à l'avenir le bilan de la situation devra être révisé à la lumière des nouveaux développements.

En conséquence, il faut davantage compter, dans l'immédiat, sur une amélioration de la pratique actuelle du diagnostic des sujets atteints et du dépistage des personnes à risque de transmettre le syndrome à leur descendance. Celle-ci pourrait être envisagée à plusieurs niveaux : celui de la pratique professionnelle et celui de l'organisation des services, assortis à une diffusion plus large de l'information.

Du point de vue des pratiques professionnelles, l'élaboration et la diffusion d'un bilan standardisé pour le retard de développement et le retard mental aurait l'avantage de favoriser une mise au point diagnostique dont bénéficieraient tous les enfants concernés. Du point de vue organisationnel, le problème de la coordination intersectorielle est le plus flagrant et tout effort d'amélioration devrait viser essentiellement à promouvoir l'intégration des services de diagnostic, du bilan cognitif et fonctionnel et de l'offre de services de rééducation et d'adaptation. Un tel objectif pourrait, par exemple, être atteint soit par la mise sur pied d'un réseau d'orientation, soit par le développement de centres véritablement multidisciplinaires dédiés, non seulement à la déficience intellectuelle mais aussi aux signes précurseurs comme le retard de développement ou le retard de l'acquisition du langage. Toute démarche en ce sens requerra une responsabilisation des intervenants et organismes impliqués, ainsi qu'un effort substantiel de concertation.

7. ASPECTS ÉTHIQUES ET SOCIAUX

Les objectifs visés par le diagnostic et le dépistage moléculaires du syndrome du X fragile sont, d'une part, de venir en aide aux familles concernées en favorisant une prise en charge précoce et adaptée des enfants atteints, dans l'espoir de leur donner de meilleures chances de développer leurs aptitudes, et d'alléger le fardeau psychologique et social des parents, en les rassurant sur leurs compétences parentales et leurs possibilités reproductives. D'autre part, les membres des familles à risque identifiées peuvent avoir accès au conseil génétique et, en précisant le risque chez les personnes potentiellement porteuses, on leur permet, soit de se reproduire sans anxiété, soit d'être informées du mode de transmission de la maladie et de planifier leur famille en recourant au diagnostic prénatal, si elles le souhaitent.

Pour maximiser ces bénéfices potentiels, le service de diagnostic et de dépistage moléculaire pour le syndrome du X fragile doit tenir compte 1) des conditions dans lesquelles les tests sont prescrits, 2) de l'organisation des services qui s'y rapportent et 3) des impacts reliés à l'identification du syndrome et à l'utilisation des tests génétiques sur les individus, les familles et la société. La réflexion socioéthique menée dans ce chapitre traite des conditions souhaitables pour qu'un service de diagnostic et de dépistage de qualité soit assuré dans le respect des droits et libertés individuelles et des valeurs du système de santé québécois. Après avoir étayé les dimensions éthiques et sociales reliées au diagnostic et au dépistage du syndrome dans les familles touchées, la discussion met en lumière les responsabilités des professionnels impliqués et des pouvoirs publics. Étant donné le nombre restreint d'études sur les dimensions éthiques et sociales portant spécifiquement sur le syndrome du X fragile, certains des aspects présentés sont plus généralement rattachés aux maladies avec déficience intellectuelle.

7.1 DIMENSIONS SOCIOÉTHIQUES ENTOURANT L'IDENTIFICATION DU SYNDROME

Si les bénéfices potentiels du diagnostic et du dépistage découlent de la possibilité de faire des choix en meilleure connaissance de cause, des conséquences néfastes sont toujours possibles et il revient aux autorités impliquées dans l'offre du service d'identifier ces conséquences, afin de les prévenir ou du moins les minimiser. Quelques études empiriques[161] permettent d'aborder les aspects qui méritent considération.

7.1.1 Les impacts de l'identification du syndrome

Les enjeux éthiques liés à l'identification du syndrome touchent tout autant le processus du bilan diagnostique, que l'annonce du diagnostic et le suivi qui est proposé par la suite. Par ailleurs, il existe des problèmes spécifiques liés au fait que le syndrome du X fragile entraîne une déficience intellectuelle : la stigmatisation associée à la déficience intellectuelle et les difficultés associées au conseil génétique et à la dissémination de l'information (Nuffield, 1998).

[161] Ces études, le plus souvent exploratoires, peuvent comporter des biais de sélection et leurs résultats sont plus pertinents au dépistage familial en cascade qu'au dépistage auprès de populations à risque faible.

L'annonce d'une maladie génétique grave chez un nouveau-né provoque un choc important pour les parents, choc qui porte souvent atteinte à la qualité de leur vie personnelle, professionnelle et familiale (Dallaire, 1984). À la différence d'un syndrome de Down ou d'une maladie héréditaire détectable à la naissance, le syndrome du X fragile est rarement diagnostiqué chez le nouveau-né. Le diagnostic survient généralement à la suite d'une demande de consultation des parents pour un retard décelé chez leur enfant. Un diagnostic positif peut alors être accueilli favorablement, mais il peut aussi entraîner des perturbations considérables si les parents ne sont pas préparés ou n'acceptent pas les conséquences du syndrome, dont la déficience intellectuelle. Lorsque l'annonce du diagnostic est effectuée tardivement, le processus de deuil de l'enfant normal et le réajustement des attentes des parents peuvent s'avérer plus douloureux (Cronister, 1996). Les parents ayant un enfant présentant une déficience intellectuelle préfèrent obtenir la confirmation de cette déficience aussitôt que possible (Watkins *et al.*, 1989).

Une enquête menée auprès de 151 répondants provenant de familles suivies dans un centre spécialisé du Colorado (Roy *et al.*, 1995) a exploré la perception des parents concernant l'impact psychosocial du diagnostic et les services médico-sociaux reçus à la suite du diagnostic du syndrome. Dans cette enquête, 91 % des répondants ont considéré que le diagnostic leur avait été utile. La principale raison invoquée était que le diagnostic avait fourni une meilleure compréhension des problèmes de l'enfant et de leur cause, évacuant la culpabilité et la honte rattachées à la perception erronée d'une responsabilité personnelle dans la survenue du problème (Roy *et al.*, 1995). Pour la majorité, le diagnostic n'a pas modifié ou a légèrement amélioré l'accès aux services médico-sociaux[162]. Les conséquences négatives associées au syndrome qui ont été rapportées incluent l'augmentation du fardeau psychologique dans 30 % des cas et le rejet par d'autres membres de la famille dans 34 % des cas.

Le caractère héréditaire du syndrome implique que d'autres enfants de la famille peuvent être atteints, alors que les problèmes ne sont pas encore perceptibles. Une étude portant sur l'expérience de 245 parents, membres de la Société britannique du X fragile, a montré que le temps qui s'écoule entre le moment où les parents constatent un problème chez leur enfant et le moment où le diagnostic est posé a considérablement diminué au cours de la dernière décennie[163] (Carmichael *et al.*, 1999). Cependant, le processus de confirmation diagnostique, de même que l'information et le support psychosocial dispensés avant, lors de l'annonce et suivant le diagnostic, pourraient encore être améliorés[164]. Le fait que certains professionnels

[162] Ces auteurs précisent que la population interrogée était d'ores et déjà fort bien desservie et, par conséquent, les résultats pourraient être différents s'ils avaient interrogé des parents ne bénéficiant pas des services d'un centre de référence (Roy *et al.*, 1995). D'autres auteurs américains soulignent que ce sont les délais encourus dans la confirmation du retard de développement (plutôt que dans la confirmation du diagnostic du syndrome) qui privent les enfants des services d'intervention précoce, en principe accessibles partout aux États-Unis (Bailey *et al.*, 2000).

[163] Pour les enfants nés entre 1980 et 1990, le temps d'attente entre le début de la recherche diagnostique et la confirmation de celui-ci est passé de 8,3 années en moyenne (allant de 4 à 12,3 ans) à 1,2 années en moyenne (allant de 2 mois à 3 ans) (Carmichael *et al.*, 1999). Dans une étude de moindre envergure, Bailey *et al.* (2000) montrent que, si le diagnostic de RD était posé à 23 mois et le diagnostic du syndrome à 35 mois en moyenne, il fallait attendre 44 et 54 mois respectivement pour que ces diagnostics soient confirmés chez 90 % des 41 garçons d'âge préscolaire porteurs d'une mutation complète.

[164] En effet, sur les 147 parents qui se sont prononcés à cet égard, 30 (20,4 %) ont affirmé que les professionnels

ne sont pas correctement ou suffisamment informés sur le syndrome du X fragile demeure le principal problème évoqué. Si le suivi clinique en génétique est assuré adéquatement et si la dissémination familiale des informations est efficace, le diagnostic de cette maladie héréditaire permet aux apparentés d'avoir accès aux services de génétique médicale. Pour les 153 familles ayant reçu, entre 1980 et 1990, un diagnostic positif ailleurs que dans un centre spécialisé en génétique, 22 % n'ont pas été référées pour un conseil génétique. Sur l'ensemble des répondants interrogés (n= 245), 16 % n'étaient pas au courant de leur risque de récurrence et 25 % n'étaient pas au courant des risques pour les apparentés. Lors de la confirmation du diagnostic chez le premier enfant atteint, les parents avaient déjà eu au moins un autre enfant atteint dans près du tiers des familles interrogées (76 sur 245) (Carmichael *et al.*, 1999).

Les impacts du diagnostic du syndrome du X fragile varient donc en fonction des milieux et des circonstances dans lesquels le test est prescrit et selon les individus concernés. Mais en général, ces impacts ne sont ni entièrement bénéfiques, ni complètement néfastes, d'après l'expérience vécue par des personnes directement concernées (Carmichael *et al.*, 1999). L'annonce d'un diagnostic peut s'avérer un bienfait significatif en apportant une compréhension des problèmes de l'enfant et en évitant la multiplication des consultations auprès des spécialistes (Roy *et al.*, 1995).

Par ailleurs, le fait d'avoir donné naissance à un enfant ayant une déficience importante, de devoir lui assurer les meilleurs soins disponibles et au surplus, de se savoir porteur d'une maladie héréditaire potentiellement récurrente sont des réalités qui peuvent entraîner des bouleversements psychologiques et modifier les relations familiales et sociales. Une étude réalisée auprès de 28 femmes porteuses ayant donné naissance à un enfant atteint du syndrome (McConkie-Rosell, 1997) aborde plusieurs aspects qui témoigne des aspects à la fois positifs et négatifs de la connaissance du risque génétique. Premièrement, le fait d'apprendre qu'elles étaient porteuses du syndrome avait altéré la perception que ces femmes avaient d'elles-mêmes, mais cet impact était positif pour la moitié d'entre elles. La majorité ne se sentait pas coupable d'avoir transmis le syndrome, mais avait vécu des sentiments de colère et de la dépression du fait d'avoir un enfant atteint, sentiments qui se sont amenuisés avec le temps. Plus de 80 % considéraient que la connaissance préalable de leur statut de porteur leur aurait permis de faire des choix différents en matière de planification familiale et plus de 90 % aurait préféré connaître leur statut de porteuse avant de s'engager sérieusement dans une relation de couple. Enfin, toutes ces femmes reconnaissaient l'importance de communiquer l'information aux apparentés et, dans 75 % des cas, elles pensaient qu'un membre de la famille devait s'acquitter de cette responsabilité (McConkie-Rosell *et al.*, 1997).

7.1.2 La dissémination des informations au sein des familles

La dissémination de l'information au sein des familles est essentielle pour assurer l'accès au conseil génétique et le succès d'un dépistage familial en cascade (McConkie-Rosell *et al.*, 1995

rencontrés avaient été attentifs et empathiques face au problème constaté chez l'enfant et avaient offert un soutien adéquat, tandis que 33 (22 %) ont exprimé le contraire. Sur les 75 parents qui ont commenté l'annonce du diagnostic, 47 (62 %) ont trouvé que celui-ci avait été communiqué de manière respectueuse et avec le support approprié (Carmichael *et al.*, 1999).

; van Rijn *et al.*, 1997). Cette dissémination dépend, entre autres, de la qualité du conseil génétique et de la qualité de la communication entre les membres d'une famille, mais elle peut aussi dépendre de la capacité intellectuelle des personnes impliquées. Les quelques études à ce sujet montrent que la majorité des individus interrogés sur l'importance de la dissémination familiale des informations sont conscients de leur responsabilité. Malgré cela, la communication de ce type d'information en temps opportun est parfois difficile, surtout si les personnes concernées sont sous le choc de se savoir porteuses d'une maladie héréditaire associée à la déficience intellectuelle. La communication est souvent plus ardue avec les apparentés plus éloignés (McConkie-Rosell *et al.*, 1995). Si, dans certains cas, la confirmation d'un diagnostic précis et un conseil génétique peuvent faciliter la communication du couple, voire celle des apparentés, en favorisant une meilleure compréhension du problème (McConkie-Rosell *et al.*, 1997), les sentiments de honte, de culpabilité ou de déni que cette annonce peut provoquer risquent aussi d'influer sur la qualité de la communication entre les membres des familles touchées (Roy, 1995) et, par conséquent, sur le recours aux services (McConkie-Rosell *et al.*, 1995). De toute manière, la participation des apparentés à une consultation génétique n'est pas toujours acquise. Chacun a le droit de décider ou non de consulter ou d'être recontacté pour un suivi. Cette participation repose également sur le besoin que ressentent les individus de consulter. Certaines situations propices comme une grossesse ou un projet d'enfant peuvent faire évoluer les décisions. Tenant compte de ces réalités, des stratégies ont été développées pour faciliter la dissémination des informations aux apparentés et s'assurer de la compréhension et de la rétention adéquates des informations communiquées lors du conseil génétique (McConkie-Rosell *et al.*, 1995).

7.1.3 Les impacts de la prise en charge des sujets atteints

La prise en charge d'un enfant atteint du syndrome du X fragile peut représenter un fardeau psychosocial et familial important (Cronister, 1996 ; Meryash, 1989 ; Roy *et al.*, 1995). Une étude comparant les perceptions de 31 femmes à risque élevé de transmettre le syndrome du X fragile (dont 16 porteuses obligatoires) et les perceptions de 63 femmes ayant peu de risque a montré que les femmes à risque élevé anticipaient moins de problèmes pour la prise en charge d'un enfant atteint du syndrome que les femmes du groupe contrôle. De plus, les problèmes identifiés par les femmes à risque élevé étaient différents de ceux anticipés par les femmes à risque peu élevé (Meryash, 1989). Pour les porteuses obligatoires, les plus gros problèmes concernaient le fardeau économique, l'impact sur la vie sociale et l'éducation de l'enfant handicapé. Leur perception du fardeau diminue en fait à mesure que le temps passe et que la mère s'adapte aux besoins spéciaux de son enfant. La relation de couple, la divulgation du syndrome aux parents et amis et l'obtention de services ne semblaient pas constituer des problèmes importants (Meryash, 1989). Le taux de divorce attribué aux difficultés que pose la prise en charge d'un enfant atteint du syndrome se situe autour de 18 à 19 % (Meryash, 1989 ; Lauria *et al.*, 1992).

7.1.4 Recours au diagnostic prénatal et attitudes face à l'avortement d'un fœtus atteint

Les décisions en matière de reproduction et en particulier le recours au diagnostic prénatal

requièrent aussi un support et des services adéquats. Le taux de participation au DPN pour le syndrome du X fragile est en général relativement élevé *(voir section 6.1.2)*, mais peu d'études documentent les difficultés vécues par les couples confrontés à des résultats ambigus du point de vue pronostique.

L'acceptabilité de l'avortement sélectif est liée à la perception du fardeau que constitue la prise en charge d'un enfant atteint (Meryash, 1989). Hormis les croyances religieuses et le niveau d'éducation, les principaux facteurs qui sous-tendent l'attitude face à l'avortement d'un fœtus atteint du syndrome du X fragile découlent de la connaissance du syndrome. Une étude examinant l'attitude face à l'avortement menée auprès de 33 femmes à risque élevé de transmettre le syndrome (dont 17 porteuses obligatoires) ayant obtenu un conseil génétique a suggéré que l'acceptabilité de l'avortement face à un diagnostic positif dépendait d'une part de la compréhension des aspects génétiques, cliniques et comportementaux du syndrome et, d'autre part, de l'expérience d'avoir un enfant atteint (Meryash, 1992). La perception du fardeau que représente la prise en charge d'un enfant atteint sur la vie sociale et la perception de l'impact négatif sur la qualité de vie familiale se sont avérés les arguments déterminants pour justifier l'acceptabilité de l'avortement, bien plus que la perception du risque de transmission (Meryash, 1992).

7.1.5 Les attitudes face au dépistage et à la communication d'un statut de porteur chez les enfants

Le test moléculaire n'est pas seulement un outil diagnostique et il peut être administré à tous les stades de la vie, ce qui soulève le problème de sa prescription en temps opportun. L'existence d'un bénéfice médical en temps opportun pour l'enfant et d'un bénéfice psychosocial substantiel pour l'adolescent en mesure de décider pour lui-même forment la pierre angulaire de la position des associations professionnelles à cet égard (ASHG/ACMG 1995 ; Working Party of the CGS, 1994). Bien qu'il n'existe pas de traitement curatif pour le syndrome du X fragile, le diagnostic précoce chez des sujets symptomatiques est considéré comme un bénéfice médical et comporte d'autres avantages qui ont été amplement décrits. Le problème éthique se pose plutôt pour le dépistage des porteurs de la prémutation chez les enfants et les adolescents. L'utilité, le moment opportun et les principaux enjeux concernant le dépistage de la prémutation chez les enfants des familles touchées par le syndrome ont récemment été explorés auprès d'une soixantaine de parents qui assistaient à une conférence nationale sur le syndrome (McConkie-Rosell *et al.*, 1999). L'étude visait à comprendre les motivations et les préoccupations des parents en regard de l'établissement du statut de porteur chez leurs enfants asymptomatiques et de la communication de ce statut. Sur 61 parents interrogés, 31 (58 %) avait déjà informé leur enfant du caractère héréditaire du syndrome et 37 (61 %) avaient déjà consenti au dépistage de leurs enfants et ce, malgré une préoccupation, chez 81 % d'entre eux, par rapport aux risques de discrimination associés au dépistage.

Dans l'ensemble, l'étude suggère que les parents perçoivent une responsabilité importante vis-à-vis de l'établissement du statut génotypique de leurs enfants et de sa communication au moment opportun. Ce sentiment de responsabilité est davantage présent chez les mères. La majorité (65 %) des parents considéraient qu'ils avaient le droit de décider du moment opportun de réaliser

le dépistage chez leurs enfants et de les informer des résultats. Cette attitude était justifiée par le fait de donner aux enfants l'occasion de connaître leur statut de porteur avant que ceux-ci ne deviennent sexuellement actifs. Ce souci des parents semblait plutôt motivé par la volonté de préparer graduellement l'enfant au risque de transmission du syndrome et à la gestion de son statut de porteur, que par le simple besoin de savoir ou de réduire leur propre anxiété (McConkie-Rosell *et al.*, 1999).

7.1.6 Les problèmes de stigmatisation et de discrimination

Les risques de stigmatisation et de discrimination sont le plus souvent évoqués en association avec l'utilisation du diagnostic génétique à des fins non médicales (Billings, 1992 ; Feingold, 1999 ; Gostin, 1991). Ces problèmes risquent de se poser de manière plus aiguë dans le cadre de programmes de dépistage, comme ceux réalisés dans les écoles pour le syndrome du X fragile (Billings et Hubbard, 1994). Les sources de stigmatisation sont multiples, pouvant provenir des milieux scolaires, de la communauté ou des responsables du dépistage. Par exemple, la manière dont les enfants qui présentent des signes d'appel sont identifiés et traités par rapport aux autres élèves peut constituer une forme de stigmatisation.

Selon l'attitude des professeurs et des responsables des milieux scolaires, un diagnostic positif peut soit aider à mieux planifier les services requis par ces élèves, soit justifier la diminution de ces services si le diagnostic est interprété comme un facteur prédictif des limites du développement du potentiel de l'enfant (Billings et Hubbard, 1994). À cet égard, Roy *et al.* (1995) ont constaté qu'un nombre significatif de familles avaient vécu des problèmes de stigmatisation ou des expériences négatives en lien avec le syndrome. Des 151 parents interrogés, 16 % ont rapporté une réaction négative de la part d'un professeur, 17 % ont rapporté que le diagnostic du syndrome était accompagné d'une étiquette négative et 16 % ont rapporté que l'étiquetage précoce de l'enfant avait contribué à limiter le développement de celui-ci (Roy *et al.*, 1995).

Il n'est pas inconcevable que les tests génétiques servent à déterminer l'accès à certains services comme l'immigration, les prestations d'invalidité, les assurances, ainsi que l'obtention d'un emploi (Commission royale sur les nouvelles technologies de reproduction, 1993 ; Commissaire à la protection de la vie privée, 1992 ; Knoppers, 1991). Dans une étude empirique effectuée auprès de 332 membres rattachés à différents groupes de support pour les personnes atteintes de maladies héréditaires (Lapham *et al.*, 1996), 22 % d'entre eux ont répondu qu'un membre de leur famille ou eux-mêmes avaient subi un refus d'assurance-santé, alors que 83 % de ces familles avaient été interrogées par la compagnie d'assurances au sujet de l'existence de maladies génétiques. Un quart des répondants ont également mentionné qu'un membre de leur famille ou eux-mêmes avaient essuyé un refus en voulant souscrire à une assurance-vie, alors qu'en général, dans la population américaine, seulement 3 % des demandeurs se voient refuser une assurance-vie. Environ 15 % des répondants ont rapporté qu'eux-mêmes ou un membre de leur famille avaient été interrogés sur les maladies génétiques par leur employeur. Enfin, 21 % des répondants atteints d'une maladie génétique ont déclaré avoir perdu ou s'être vu refuser un emploi à cause de leur maladie, tandis que 9 % ont subi le même sort parce qu'ils avaient un enfant atteint (Lapham *et al.*, 1996).

En ce qui concerne plus spécifiquement les familles touchées par le syndrome du X fragile, les études sont contradictoires. Deux études suggèrent qu'environ 30 % des familles touchées subissent de la discrimination de la part des assureurs et des employeurs (Dorn, 1994 ; Roy *et al.*, 1995). Un témoignage de la cessation de la couverture familiale d'assurance-santé à cause du syndrome du X fragile a été rapporté en détail dans le bulletin de la Fondation pour le X fragile du Colorado (Stephenson, 1993). Ce témoignage suggère également que plusieurs assureurs américains refuseraient l'admissibilité à une assurance-santé pour les sujets atteints de déficience intellectuelle, même en l'absence d'autres problèmes d'ordre médical.

L'ampleur du problème de discrimination dépend en fait de la définition retenue par chacun des auteurs de ce que constitue la discrimination[165]. Une autre étude menée auprès de 39 familles touchées par le syndrome (Wingrove *et al.*, 1996) a montré que la majorité des sujets atteints se voyait refuser une assurance-vie ou une assurance-santé lorsque la demande d'assurance était formulée à la suite de l'obtention du diagnostic et, qu'au mieux, les compagnies d'assurances limitaient la couverture aux aspects de santé non reliés au syndrome. Or, selon la définition retenue par ces auteurs[166], 2 cas de discrimination ont été rapportés. La pratique réelle de discrimination serait beaucoup moins importante que ne le sont les préoccupations exprimées, puisque près des deux tiers des répondants ont rapporté être modérément, voire extrêmement, inquiets pour leur couverture d'assurance-santé (Wingrove *et al.*, 1996).

Il appartient au législateur d'intervenir pour protéger les individus contre l'utilisation des tests et de l'information génétiques à des fins non médicales ou commerciales. Certains pays ont commencé à interdire l'utilisation, aux fins d'assurances, des tests et de l'information génétiques déjà colligés dans les dossiers médicaux[167]. À l'heure actuelle, l'industrie canadienne de l'assurance peut demander aux nouveaux souscripteurs de se soumettre à des tests génétiques ou, plus facilement, les questionner sur les tests génétiques que ces derniers auraient subis (Lemmens et Bahamin, 1998). À cet effet, l'étude de Lapham *et al.* (1996) a révélé que 40 % des familles avaient été

[165] La discrimination pour des motifs génétiques peut se définir de manière plus ou moins restreinte. Roy *et al.* (1995) considèrent sans distinction la discrimination, la stigmatisation et les préjudices subis par les individus atteints et les membres de leur famille à cause de différences réelles ou perçues liées à leur bagage génétique. De même, Lapham *et al.* (1996) emploient le terme de discrimination pour référer aux actions préjudiciables, telles que perçues par les répondants, envers eux et les membres de leur famille. Pour Billings *et al.* (1992), il n'y a pas de discrimination si une personne symptomatique ou manifestement atteinte par une maladie génétique se voit refuser l'admissibilité à une assurance. Ainsi, les études de Lapham *et al.* (1996) et de Roy *et al.* (1995) ne permettent pas de distinguer les différences de traitement entre des individus atteints d'une maladie génétique et ceux non atteints, ni de discuter la légitimité des motifs de la discrimination.

[166] La définition adoptée par ces auteurs s'inspire de Billings *et al.* (1992). La discrimination génétique résulte d'une utilisation inadéquate de l'information génétique dans le calcul actuariel aux fins d'assurances. Le refus de couvrir une famille entière à cause d'un enfant atteint ne constitue pas de la discrimination aux yeux des auteurs (Wingrove *et al.*, 1996).

[167] Certains pays ont déjà établi un cadre légal concernant l'utilisation des tests génétiques par des assureurs ou des employeurs *(voir Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, 1996)*. La problématique de l'utilisation des tests et de l'information génétiques aux fins d'assurances au Canada, incluant une analyse de la législation provinciale et nationale et des positions internationales, est traitée en profondeur par Lemmens et Bahamin (1998).

interrogées par leur assureur au sujet des maladies génétiques. Les assureurs considèrent, généralement, qu'un souscripteur connaissant son risque ou sa condition a le devoir de les en informer, comme c'est le cas pour les antécédents familiaux. Dans le mesure où le consentement est donné, les assureurs canadiens disposent d'un droit d'accès presque illimité aux dossiers médicaux du souscripteur pour vérifier les informations fournies par ce dernier (Lemmens et Bahamin, 1998).

En définitive, les dimensions socioéthiques entourant l'identification du syndrome du X fragile soulignent la nécessité de bien encadrer les services de diagnostic et de dépistage pour en assurer les bienfaits potentiels et pour minimiser les préjudices qui peuvent accompagner l'implantation de ces services. Les professionnels de la génétique, en contact direct avec les familles, qui ont contribué de manière significative à l'émergence des normes actuelles en génétique médicale (Wertz et Fletcher, 1989), ainsi que les professionnels de la santé et des services sociaux impliqués dans le bilan diagnostique et l'offre de services d'adaptation, de réadaptation et d'intégration sociale ont une responsabilité à cet égard. À un second niveau, le législateur et les pouvoirs publics se doivent de mettre en place les conditions nécessaires pour garantir la qualité et l'accessibilité des services offerts, tout en protégeant les individus contre les préjudices. Il va sans dire que ces services doivent être dispensés selon les principes éthiques fondamentaux du respect de la dignité, de l'autonomie et de la vie privée des personnes, et en accord avec les valeurs du système de santé, dont l'équité (Ministère de la Santé et des Services sociaux, 1998). Ces principes sont reconnus dans les codes de déontologie des professionnels de la santé et la loi offre des protections à cet égard.

7.2 DIMENSIONS SOCIOÉTHIQUES DES INTERVENTIONS PROFESSIONNELLES

Dans le contexte des services de diagnostic et de dépistage, pour le syndrome du X fragile comme pour d'autres maladies héréditaires, la qualité des services passe premièrement par l'offre d'un test efficace et de services de laboratoire de qualité, puis par l'offre de services cliniques qui reposent sur des effectifs suffisants et compétents (Holtzman et Watson, 1997).

Compte tenu de la complexité de l'information à communiquer, de la nature familiale du syndrome et des impacts psychologiques et sociaux que la pratique du diagnostic et du dépistage implique, il apparaît essentiel de réaffirmer l'importance d'encadrer de manière appropriée l'utilisation des tests moléculaires qui sous-tendent cette pratique. Tout test génétique devrait être effectué dans le cadre d'un acte médical avec les standards de pratique et les protections que cet encadrement apporte (Knoppers, 1991). L'insertion du test génétique au sein de l'acte médical vise à assurer que ce dernier soit prescrit pour une indication reconnue[168], que son administration soit volontaire et s'accompagne des informations suffisantes pour effectuer un choix libre et éclairé et que l'interprétation des résultats soit faite par des professionnels compétents. Son insertion dans l'acte médical peut sembler une affirmation inutile dans le contexte québécois, mais cette approche est confrontée au développement rapide des tests génétiques en trousses diagnostiques (*kits*)[169] et à l'implication de plus en plus grande des scientifiques et médecins dans le transfert technologique et la mise en marché des tests génétiques (Silverman, 1995).

De manière générale, la commercialisation des analyses génétiques soulèvent plusieurs problèmes. Si un certain nombre de compagnies prennent l'initiative de commercialiser ces tests, sera-t-on en mesure d'évaluer la qualité des trousses diagnostiques avant leur mise en marché ? Si plusieurs laboratoires, privés ou publics, se montrent intéressés à exploiter ces tests, auront-ils l'expertise nécessaire pour l'interprétation des résultats et seront-ils tous soumis à un système d'accréditation et de contrôle de qualité ? Enfin, si ces tests devaient être mis en vente libre ou être accessibles par l'Internet, pourra-t-on s'assurer que les indications diagnostiques soient respectées et que les individus testés bénéficient d'une interprétation adéquate des résultats et d'un conseil génétique professionnel ?

Pour le syndrome du X fragile, d'après les données disponibles, aucun test n'est offert en vente libre[170]. Par contre, aux États-Unis, plusieurs laboratoires privés offrent actuellement des services diagnostiques pour le syndrome. Si des signes cliniques plus frustes étaient retenus comme indications diagnostiques, le test pour le syndrome du X fragile pourrait être administré à

[168] Avec les tests génétiques, les bénéfices peuvent déborder le cadre clinique proprement dit pour inclure la planification familiale et les choix individuels en matière de santé, de sorte que l'interprétation donnée à la notion d'indication médicale peut restreindre l'utilisation de certains tests génétiques. Cependant le cadre médical a l'avantage de minimiser l'administration des tests pour des raisons de convenance.

[169] Le problème soulevé ici ne résulte pas du développement de trousses diagnostiques (*kits*) destinées à un usage en laboratoire, mais bien de la possibilité de développer des trousses requerrant une manipulation tellement simple qu'une vente directe auprès du public ou des praticiens devient envisageable.

[170] Cette problématique risque de se poser surtout pour les susceptibilités génétiques aux maladies communes multifactorielles, même si le premier test offert en vente libre en Grande-Bretagne visait la détection des porteurs de la fibrose kystique (Harper, 1997).

une population assez importante d'enfants, ce qui représenterait un intérêt commercial certain.

L'absence de régulation à cet égard crée une pression sur l'organisation actuelle de la dispensation des tests moléculaires. La tendance observée de la privatisation des services de diagnostic génétique et la vente libre aux États-Unis et en Grande-Bretagne de quelques tests génétiques (ACGT, 1997) sont des phénomènes qui amènent à s'interroger sur la manière dont le système universel de santé québécois compte intégrer les tests moléculaires, tout en préservant les valeurs qui guident ce système et les principes qui sous-tendent les services de génétique médicale.

En raison de l'impact familial, de la complexité de l'information génétique et des décisions délicates qui en découlent, la génétique médicale s'est dotée de normes de pratique (Wertz et Fletcher, 1989 ; Modell *et al.*, 1993 ; Andrews *et al.*, 1994 ; Caulfield *et al.*, 1995), qui devraient être transférées aux autres spécialités médicales qui seront de plus en plus impliquées dans l'utilisation et la communication de l'information génétique (Holtzman et Watson, 1997). Alors que la plupart des principes éthiques qui sous-tendent ces normes font partie intégrante de la déontologie médicale, ils peuvent recevoir une interprétation spécifique au contexte de la génétique (WHO, 1998). Ainsi, si on reconnaît aisément que l'autonomie de la personne implique l'obligation d'obtenir son consentement, le fait que l'information génétique soit souvent communiquée en l'absence de traitement fait que le respect de l'autonomie implique le respect de la décision de connaître ou non son éventuel destin génétique. Le support aux familles doit aussi se comprendre d'une manière plus large que de seulement donner les informations concernant les risques et les options en matière de reproduction. Le fardeau psychosocial et économique relié à la prise en charge d'un enfant atteint sont des aspects qui doivent être pris en compte dans les interventions (Cronister-Silverman *et al.*, 1992). Enfin, une maladie héréditaire concerne non seulement la personne qui consulte mais aussi sa famille et les générations futures. Ceci est un impératif de plus dont il faut tenir compte dans la planification des services génétiques. Il faut pouvoir coordonner la conservation de ces données et leur transmission au moment opportun.

Selon la déontologie médicale québécoise, quand une maladie héréditaire est identifiée dans une famille, c'est la personne qui consulte et non le médecin qui a la responsabilité de communiquer avec les apparentés pour leur faire prendre connaissance de la situation familiale et en l'occurrence, de l'opportunité de consulter pour que ces derniers puissent connaître leur risque. Cet aspect est très important en raison du respect de la vie privée et du maintien de la confidentialité. La confidentialité du diagnostic est assurée par les professionnels de la santé. Cette information n'est pas toujours disponible pour les intervenants du milieu scolaire et des services sociaux, sauf si les parents en autorisent la divulgation. La divulgation du diagnostic peut s'avérer un élément positif pour obtenir des services particuliers, mais peut également entraîner la stigmatisation (Billings et Hubbard, 1994) entraînant une entrave à l'intégration scolaire et sociale.

Le droit à la vie privée et le droit à la confidentialité des données médicales, imposant en principe le secret vis-à-vis des autres membres de la famille et des tiers, constitue un des plus importants dilemmes de la génétique médicale (Wertz et Fletcher, 1989 ; Wertz, 1995). La Société américaine de génétique humaine s'est

penchée récemment sur ces questions qui suscitent encore des débats. À ses yeux, la nature familiale de l'information génétique et la possibilité de prévenir des torts graves pour les membres de la famille sont des raisons pouvant être invoquées, dans des circonstances exceptionnelles bien définies, pour autoriser le bris de confidentialité (ASHG, 1998).

L'utilisation du test chez les mineurs aux fins de l'identification d'un statut de porteur devrait se limiter aux adolescents en âge de procréer, capables de décider pour eux-mêmes, en accord avec les lignes directrices émises par les associations professionnelles américaines (ASHG/ACMG, 1995). L'identification de la prémutation chez les adolescents en âge de procréer donne l'occasion de disposer de toutes les options en matière de reproduction et de prévenir la transmission du syndrome le cas échéant. Cependant, il est primordial que les intervenants qui reçoivent une telle demande soupèsent les bienfaits et les risques en considérant le meilleur intérêt de l'adolescent. La loi québécoise prévoit que les adolescents de 14 ans et plus peuvent consentir seuls aux actes requis par leur état de santé et même aux actes non requis par leur état de santé si ces derniers ne comportent pas de risques sérieux, ni d'effets graves et permanents. Une consultation génétique avant le test et un suivi particulier, adaptés à la situation de l'adolescent, s'imposent absolument.

7.3 Dimensions socioéthiques de la planification et de l'organisation des services

La mise en place d'un service de diagnostic et de dépistage relève aussi des pouvoirs publics. Du point de vue des soins de santé, la responsabilité des pouvoirs publics couvre l'offre de services jugés nécessaires, l'allocation des ressources entre différents services, l'organisation des services cliniques et de laboratoires ainsi qu'une assurance de qualité (Andrews, 1994 ; Holtzman et Watson, 1997). Cette responsabilité a pour objet la mise en place des conditions requises pour pouvoir dispenser le service, assurer sa continuité et offrir un suivi selon les normes professionnelles reconnues.

À l'heure actuelle, au Québec comme au Canada, les laboratoires de génétique clinique (cytogénétique, biochimique et moléculaire) ne font pas l'objet d'une accréditation, ni d'une surveillance de la qualité. Toutefois, les laboratoires de génétique s'inspirent de standards de bonnes pratiques énoncés par le Collège américain de génétique médicale (ACMG, 1993). Une perspective globale de la qualité exige que le test soit intégré dans le continuum des services requis et des responsabilités de l'ensemble des intervenants concernés. La qualité du service de génétique doit s'évaluer en fonction des objectifs visés par le diagnostic et le dépistage : promouvoir l'exercice d'un choix informé des couples à risque et donner la possibilité aux parents et aux intervenants de mieux planifier les stratégies d'adaptation et de développement du potentiel des enfants atteints. Comme la réduction de l'incidence du syndrome ne fait pas partie de l'objectif premier, elle ne peut servir de critère d'évaluation principal. La qualité des services médico-sociaux reposant sur des effectifs suffisants et compétents est une condition de possibilité essentielle pour l'implantation efficace des services de diagnostic et de dépistage.

Si le test devait être prescrit dans tous les bilans pour un retard de développement, il faudra veiller à préparer un nombre suffisant de professionnels de la santé capables de référer vers les

prescripteurs et un nombre suffisant de prescripteurs pouvant assurer le diagnostic, sa communication, le suivi et la référence vers des services plus spécialisés dont les services de conseil génétique. Les services offerts aux enfants atteints du syndrome du X fragile ne sont pas spécifiques, mais s'apparentent à ceux offerts aux enfants présentant des retards d'apprentissage, des retards de langage ou une déficience intellectuelle. Bien qu'on préconise l'intégration en milieu naturel et dans les classes régulières, il existe d'autres options (classes spécialisées, écoles spécialisées) qui peuvent répondre aux besoins des personnes atteintes du syndrome du X fragile. Or, des disparités régionales existent dans l'organisation de ce type de services. Par ailleurs, les milieux scolaires et de la santé apparaissent peu intégrés dans leurs approches et collaborent insuffisamment pour coordonner leurs interventions.

La multiplicité des options offertes et des intervenants impliqués, le manque de communication entre les milieux de la santé et de l'éducation, le manque de disponibilité pour assurer une coordination efficace des services et les nombreuses coupures dans les services spécialisés obligent les parents à déployer temps et ressources pour avoir accès aux services. En bref, le contexte actuel du partage des responsabilités pour l'organisation des services a des conséquences importantes, d'une part sur les filières de recrutement menant à la demande du test diagnostique et, d'autre part, sur le plan de l'accessibilité aux services aux enfants et aux familles.

La justice demande que l'organisation des services soit équitable, notamment en matière d'accessibilité selon les régions. L'équité d'accès aux services disponibles est basée sur un système de santé qui offre dans des délais appropriés le test et les services requis, en réponse au besoin. Pour assurer l'équité d'accès, certaines conditions doivent être réunies : l'accès à un test de qualité peu importe la région ou le prescripteur ; favoriser le plein exercice du jugement professionnel sur l'opportunité de prescrire le test notamment en uniformisant les conditions institutionnelles d'accès au test ; assurer une formation adéquate des divers intervenants pour informer, orienter et supporter les personnes qui expriment des besoins ; informer la population en général sur la maladie, ses signes d'appel, l'existence du test et sur les services disponibles.

La mise en place de nouveaux services ou leur maintien est souvent justifié par la comparaison des bénéfices attendus et des coûts encourus. Tous les bénéfices, y compris les bénéfices psychologiques et sociaux, devraient pouvoir être pris en compte dans les analyses économiques fondées sur le point de vue sociétal (Mooney et Lange, 1993). Or, certains bénéfices sont beaucoup moins tangibles et peuvent difficilement être mesurés, ce qui rend l'analyse économique complexe. De plus, les bénéfices ne touchent que certaines familles alors que les coûts incombent à toute la société. Devant ces difficultés, la perspective sociétale est souvent marginalisée. Les pressions en vue de réduire les coûts relatifs à la santé sont de plus en plus fortes et risquent d'assujettir l'offre de ces programmes à cette seule logique économique. Dans cette perspective, les coûts d'implantation et/ou de maintien[171] des services seraient comparés aux coûts évités, c'est-à-dire à ceux associés au handicap.

[171] Tout service de laboratoire entraîne des coûts récurrents qui dépendent du coût moyen des tests, de l'équipement disponible et du volume de tests effectués. Des coûts additionnels résultent des services de conseil génétique.

Pour le syndrome du X fragile, plusieurs auteurs ont tenté d'évaluer des coûts utilisables pour ce type d'analyse économique. L'estimation des coûts de la prise en charge d'un individu atteint était très approximative puisque les coûts spécifiques au syndrome n'ont pu être obtenus et qu'on s'est basé sur des coûts reliés à la prise en charge des individus atteints de déficience intellectuelle (Turner *et al.*, 1996 ; Lauria *et al.*, 1992). Un calcul sommaire des coûts évités a été réalisé pour un programme de dépistage familial en cascade suivant le dépistage proactif de sujets atteints (Turner, 1986) et pour un programme de dépistage chez les femmes enceintes (Ryynänen *et al.*, 1999). Enfin, plusieurs auteurs ont eu recours à des modèles théoriques pour explorer les coûts encourus et évités pour différentes stratégies de dépistage auprès de populations à risque faible (Palomaki, 1994 ; Meadows et Sherman, 1996 ; Wildhagen *et al.*, 1998 ; Vintzileos *et al.*, 1999). Leurs estimations sont relativement disparates et fort sensibles aux hypothèses formulées quant aux prix des tests et quant à la prévalence des mutations, entre autres. Wildhagen *et al.* (1998) concluent qu'il n'y a pas d'obstacles économiques à l'utilisation des tests moléculaires pour ces formes de dépistage[172] et que la décision de mettre sur pied un programme de dépistage devait plutôt reposer sur une discussion des enjeux médicaux, psychologiques, sociaux et éthiques rattachés à cette pratique. En effet, l'analyse économique est insuffisante pour l'évaluation de la pertinence de l'implantation du service notamment à cause de ses limites et, particulièrement dans le domaine de la génétique, de ses présupposés quant aux objectifs du dépistage.

Dans le domaine de la génétique médicale l'analyse économique soulève de nombreuses réserves (President's Commission, 1983). L'objectivité recherchée des analyses économiques se prête difficilement aux particularités des services de génétiques qui visent l'information des individus et des familles en vue d'éclairer leurs choix reproductifs ou préventifs (NERGG, 1997). Bien que cette évaluation économique soit utile pour accompagner le processus d'élaboration des politiques, de sérieuses questions éthiques demeurent lorsque les analyses visent essentiellement l'évitement des coûts liés à l'avortement des fœtus atteints (Moatti *et al.*, 1992). Ce genre d'analyse ne tient donc pas compte de la valeur accordée à la vie (qu'il s'agisse d'une vie évitée ou d'une vie en bonne santé favorisée par le diagnostic prénatal), de la qualité de vie des personnes handicapées, et des préférences des couples (Shackley et Cairns, 1996 ; Ganiats, 1996 ; Andrews *et al.*, 1994). En

[172] Malgré la disparité des méthodes et des coûts utilisés, les conclusions des autres auteurs penchent dans le même sens, sauf celles de Vintzileos *et al.* (1999) qui arrivent à la conclusion opposée pour le dépistage anténatal. Leur analyse, plus sommaire, repose sur un coût plus élevé pour les tests (compatible avec l'utilisation d'un test de Southern plutôt qu'un test de PCR) et sur une estimation nettement moins élevée des coûts de prise en charge.

génétique, l'utilité d'un service de dépistage est interprétée de plus en plus en rapport aux bénéfices pour les familles touchées (répondre à un besoin, augmenter la qualité de vie, ne pas faire de torts) et secondairement pour la population générale (diminuer les coûts directs et indirects de la prise en charge des individus avec retard mental en optimisant les dépenses) (Marteau et Anionwu, 1996). Dans tous les cas, s'il est vrai que ces services permettent de réduire le nombre de naissances de sujets atteints et les coûts liés au handicap, cet effet sera toujours dépendant des choix et des préférences des couples.

Une perspective visant le calcul des coûts par porteur identifié évite en partie ces écueils (Modell *et al.*, 1993). En effet, en reconnaissant que l'identification des porteurs, et pas seulement l'identification des fœtus atteints, représente un bénéfice valable, cette perspective accorde de l'importance à l'information fournie aux familles, aux bénéfices qu'ils en retirent pour leurs choix reproductifs, aux choix personnels des couples et à la possibilité qui leur est offerte d'avoir des enfants sains. Même cette forme d'analyse économique est complexe et déborde du cadre du présent travail, et, sans vouloir occulter l'importance des facteurs économiques, il apparaît pertinent d'insister sur le fait que les objectifs recherchés ne sont pas d'abord fondés sur des considérations économiques.

8. CONCLUSION

Le syndrome du X fragile est la cause la plus fréquente de retard mental héréditaire et la seconde cause de retard mental après le syndrome de Down. Ce syndrome a été identifié dans plus du tiers des familles chez qui on retrouve un retard mental lié au chromosome X. Le retard mental est la caractéristique la plus marquante du syndrome, mais les manifestations associées au syndrome sont variables selon les individus et apparaissent graduellement avec l'âge. Les signes les plus précoces, tel le retard d'acquisition du langage, sont souvent les plus frustes. Par la suite, apparaissent également des troubles du comportement et des signes dysmorphiques. Aucun signe n'étant pathognomonique et les signes les plus typiques (dysmorphie faciale et macro-orchidie) s'exprimant tardivement, le diagnostic précoce est difficile à réaliser sur le plan clinique.

Cette maladie monogénique présente un mode de transmission particulier : liée à X mais dominante avec une pénétrance variable. Elle touche les deux sexes, mais les garçons sont généralement plus sévèrement atteints que les filles. Alors qu'approximativement 55 % des filles atteintes développent un retard mental, le plus souvent léger à modéré, le retard mental est modéré ou plus sévère chez plus de 90 % des garçons atteints. Aussi bien les femmes que les hommes peuvent être des porteurs asymptomatiques du gène muté et sont alors susceptibles de transmettre le syndrome à leur descendance.

L'identification du gène FMR1 en 1991 et la caractérisation du type de mutation qui y est associée représentent une avancée majeure pour la compréhension de la transmission héréditaire du syndrome. La mutation impliquée est dite « dynamique », car il s'agit d'un segment d'ADN instable pouvant subir une expansion lors de la transmission héréditaire maternelle. Ce phénomène explique la transmission du syndrome par des femmes et hommes asymptomatiques (porteurs de prémutations) et l'apparition inattendue du syndrome chez des individus en l'absence d'histoire familiale de retard mental (avec une probabilité accrue d'expression clinique dans les générations subséquentes).

L'analyse moléculaire du gène FMR1, offerte à titre de services en clinique depuis 1992, constitue un gain substantiel par rapport aux analyses cytogénétiques antérieures, sujettes à des erreurs de classification et relativement peu fiables chez les femmes. Le test moléculaire établit clairement le diagnostic chez les individus symptomatiques, identifie les individus à risque de transmettre le syndrome et, en précisant le type de mutation, permet une estimation plus adéquate des risques de transmission du syndrome chez les apparentés d'un sujet atteint. Ces développements ont contribué de manière importante au conseil génétique des familles touchées par le syndrome, rassurant les uns et permettant aux autres de prendre leurs décisions reproductives en connaissance de cause.

L'analyse génotypique pour le syndrome du X fragile repose sur l'utilisation de deux techniques, Southern blot et PCR, utilisées de façon séquentielle. Le Québec dispose de deux laboratoires offrant des tests moléculaires pour le gène FMR1. Alors qu'un de ces laboratoires applique depuis 1991 la méthode de référence, l'autre laboratoire a développé plus récemment

une méthode alternative dont la validation analytique suscite certaines interrogations. Cette situation de l'offre d'un test non validé n'est pas un phénomène unique en génétique et s'inscrit dans un processus de transfert des résultats de la recherche vers les services cliniques qui n'est régi par aucune forme d'évaluation indépendante ni système d'approbation. Il n'est toutefois pas souhaitable que l'émergence de situations comparables se répète ni que plus de deux laboratoires offrent l'analyse moléculaire pour ce syndrome à l'échelle du Québec, pour le moment.

Il serait souhaitable que les démarches de validation entreprises de concert par les deux laboratoires aboutissent à l'harmonisation des protocoles diagnostiques. Il faudrait de plus qu'un contrôle de qualité soit instauré sur une base récurrente, comme ce devrait d'ailleurs être le cas pour l'ensemble des tests moléculaires. De surcroît, une collaboration plus étroite entre les services de génétique et les laboratoires permettrait d'instaurer un suivi plus serré des diagnostics (prénataux et autres) établis, contribuant ainsi à la fois au suivi des activités cliniques et de laboratoire et à faire progresser les connaissances épidémiologiques et moléculaires.

La prévalence à la naissance du syndrome est estimée à au moins 1 sur 4000 chez les hommes et à environ 1 sur 8000 chez les femmes. Au Québec, comme dans la plupart des pays, le syndrome demeure sous-diagnostiqué. Lorsque le diagnostic est posé, il l'est encore assez tardivement, de sorte que les familles nucléaires ne peuvent pas toujours bénéficier du conseil génétique en temps opportun. Par ailleurs, la majorité des familles connues n'ont pas fait l'objet d'un bilan complet, les apparentés du sujet atteint ne ressentant pas toujours le besoin de se prévaloir des services disponibles dans l'immédiat et le caractère stigmatisant du retard mental pouvant influencer la communication de l'information au sein des familles.

En raison de la complexité de cette maladie héréditaire et des tests génétiques, plusieurs conditions doivent être rencontrées pour intégrer judicieusement les tests dans la pratique médicale. Il faut que l'offre de test soit accompagnée d'un conseil génétique adapté aux particularités du syndrome afin de transmettre une information complète et adéquate et de fournir le soutien psychosocial indispensable à la communication de ces informations. Le conseil génétique est d'autant plus délicat que les connaissances actuelles sont encore insuffisantes concernant plusieurs aspects liés aux mécanismes pathologiques des mutations, ce qui retentit sur l'établissement du pronostic et sur les choix reproductifs.

Si l'offre des tests moléculaires est bien encadrée, leur contribution est donc substantielle, à la fois pour la précision du diagnostic et pour l'identification des individus à risque de transmettre le syndrome à leur descendance. Ces tests ouvrent en outre la voie à diverses stratégies de diagnostic et de dépistage. Plusieurs arguments peuvent être avancés pour invoquer la pertinence d'un dépistage auprès de populations à risque faible : le syndrome demeure sous-diagnostiqué ; environ un tiers des cas du syndrome sont issus de familles sans antécédents familiaux de retard mental ; la prévalence des prémutations est élevée ; et la proportion de porteurs pouvant être rejoints par un dépistage de sujets à haut risque suivi d'un dépistage familial en cascade serait nettement inférieure aux résultats escomptés pour un dépistage auprès de populations à risque faible (Wildhagen *et al.*, 1999).

Alors que les stratégies qui procèdent par l'identification des porteurs de la prémutation

visent essentiellement le conseil génétique, les stratégies visant à améliorer l'identification du syndrome chez les enfants qui présentent des signes d'appel évocateurs peuvent en principe procurer un double bénéfice aux familles par le conseil génétique et par l'amélioration de la prise en charge des enfants. L'analyse des différentes stratégies de diagnostic et de dépistage envisageables repose sur des critères d'utilité, d'acceptabilité et de faisabilité, et tient compte de l'expérience internationale et de l'examen du contexte québécois. Le contexte québécois sous-tend en grande partie les considérations relatives à la faisabilité des diverses stratégies de dépistage, mais vient également colorer les questions d'utilité et d'acceptabilité. Par exemple, pour apprécier si, hormis les bénéfices liés au conseil génétique, l'établissement d'un diagnostic plus précoce procure des bénéfices pour le sujet atteint et sa famille, il faut tenir compte des services qui leur sont actuellement offerts.

L'examen du contexte québécois révèle des lacunes au niveau des filières de recrutement menant au diagnostic, ainsi qu'au niveau du suivi et de la prise en charge des individus atteints et de leurs familles. La variabilité et l'apparition insidieuse des symptômes ainsi que la méconnaissance relative de cette entité clinique en première ligne, la multiplicité des portes d'entrée dans le système, le manque de collaboration entre le milieu de la santé et le système scolaire et préscolaire et l'absence de bilan standardisé pour le retard de développement et le retard mental conduisent à des filières de recrutement très variables et à une présélection non planifiée et font en sorte que le syndrome du X fragile reste sous-diagnostiqué. De plus, le cheminement «pré-diagnostique» est décrit comme laborieux et pénible par les parents et le support psychosocial lors de la communication du diagnostic, l'accessibilité en temps opportun au conseil génétique et la référence vers les services de support et d'adaptation requis s'avèrent fort variables.

Au plan du suivi et de la prise en charge, plusieurs organismes et de multiples intervenants ont des responsabilités à l'égard des personnes ayant un retard de développement, une déficience intellectuelle, et/ou des troubles du comportement. Les familles touchées pourraient donc en principe bénéficier de diverses modalités de prise en charge aussi bien dans le milieu médical que social et éducatif. En pratique cependant, la diversité et la dispersion des ressources minent leur utilisation optimale et entraînent des problèmes d'accessibilité aux services, compromettant la continuité et la complémentarité de ceux-ci. Malgré les efforts réalisés dans le réseau de la santé et des services sociaux, pour améliorer la coordination sur le plan organisationnel et malgré les possibilités qu'offre la formulation de plans de services individualisés pour favoriser la continuité et la complémentarité des services à l'échelle individuelle, force est de constater que le manque de communication et de collaboration entre les secteurs médicaux, sociaux et scolaires continue à freiner l'accessibilité aux services. De plus, la disponibilité de certains services est entravée par les contraintes budgétaires des dernières années et la pénurie de certaines ressources humaines dans les réseaux de la santé et des services sociaux et de l'éducation. Ces conditions imposent un lourd fardeau aux familles et peuvent avoir des conséquences néfastes sur le développement des enfants.

Concernant l'objectif de dépistage des porteurs asymptomatiques à risque de transmettre le syndrome à leur descendance, une plus grande proportion des porteurs de prémutations semblent pouvoir être rejoints par les stratégies

ciblant directement les populations à risque faible que par les stratégies passant d'abord par le dépistage des sujets atteints pour procéder ensuite au dépistage familial en cascade. Cependant, la faisabilité de ces approches pose des problèmes pour des raisons techniques (disponibilité et validation de tests applicables à grande échelle) et leur acceptabilité est entravée par les problèmes éthiques liés aux limites de nos connaissances scientifiques (prédiction du pronostic).

Quant à l'objectif d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des sujets atteints, les stratégies proactives de dépistage auprès de sujets à risque élevé pourraient, d'après l'expérience internationale, s'avérer efficaces, mais leur faisabilité au Québec est compromise pour des raisons organisationnelles (absence de concentration des sujets à risque aussi bien dans le système de la santé et des services sociaux que dans le système éducatif) et leur acceptabilité n'est pas acquise en raison, entre autres, du manque d'information de la population et des professionnels au sujet du syndrome.

Notre analyse nous porte donc à conclure qu'aucune stratégie de dépistage proactif de population à risque élevé ou de dépistage de population à risque faible ne peut être recommandée actuellement, puisque ces stratégies soulèvent de nombreux enjeux éthiques devant être débattus et que plusieurs problèmes scientifiques et techniques doivent être résolus au préalable. L'évolution des méthodes et des connaissances dans ce domaine est extrêmement rapide de sorte qu'à l'avenir, le bilan de la situation devra être révisé à la lumière des nouveaux développements. Dans l'immédiat, il faut donc miser davantage sur une amélioration de la pratique actuelle du diagnostic des sujets atteints et des personnes à risque de transmettre le syndrome à leur descendance.

D'autres considérations supportent le choix de cette option. D'une part, la continuité des services fait partie des objectifs poursuivis par le système de santé québécois et devrait être mise en œuvre à la fois au niveau de l'organisation et de la distribution des services (*Loi sur les services de santé et les services sociaux*) et au niveau de la pratique médicale (obligation de suivi). D'autre part, les responsabilités liées à l'instauration d'une stratégie de diagnostic et de dépistage ne peuvent se concevoir comme étant limitées à l'offre du test et à la prise en charge médicale et génétique. Elles doivent tenir compte plus globalement des services requis par les individus atteints et leurs familles. Dans ces circonstances, il apparaît logique de pourvoir aux besoins des personnes symptomatiques dans un premier temps, afin de s'assurer de pouvoir combler adéquatement les besoins des personnes qui seraient éventuellement dépistées, si l'ensemble des conditions étaient réunies pour envisager d'autres stratégies de diagnostic ou dépistage.

Compte tenu des lacunes constatées au niveau de l'offre des services, l'amélioration de la pratique actuelle implique un meilleur accès à un diagnostic précoce et une meilleure accessibilité, continuité et complémentarité des services médicaux, sociaux et éducatifs offerts aux familles concernées. S'il n'y a pas de bénéfices directs reconnus en terme de thérapeutique pour le sujet atteint, un diagnostic précoce procurerait néanmoins un bénéfice appréciable dans la définition des besoins du sujet atteint et de sa famille. La confirmation diagnostique chez un individu symptomatique pourrait ainsi contribuer à mieux planifier les soins et les services requis, même si cette contribution demeure difficile à

apprécier[173]. La maximisation des bénéfices découlant d'un diagnostic précoce requiert donc des efforts pour améliorer l'orientation des individus atteints et leurs familles vers les services disponibles[174], d'améliorer l'accès en temps opportun aux services requis[175] et d'adapter les services disponibles aux besoins spécifiques des individus et de leur famille. Cet objectif ne pourra être atteint que si un effort substantiel d'information vient préparer les intervenants à intégrer le diagnostic comme outil de planification et de coordination des services.

Du point de vue de l'accessibilité aux services, des efforts devront être envisagés à plusieurs niveaux : celui de la pratique professionnelle et celui de l'organisation des services, assortis à une diffusion plus large de l'information. Pour ce qui est des pratiques professionnelles, l'élaboration et la diffusion d'un bilan standardisé pour le retard de développement et le retard mental aurait l'avantage de favoriser une mise au point diagnostique dont bénéficieraient tous les enfants concernés. Les principaux problèmes rencontrés découlent cependant d'un manque de collaboration intersectorielle. Cet état de fait tient aussi en partie aux pratiques professionnelles (aux différences conceptuelles et au manque de communication) mais surtout à des aspects organisationnels (missions et responsabilités des organismes) et circonstanciels (manque d'information, manque de ressources humaines et contraintes budgétaires). Le cloisonnement des services entre les milieux médicaux, sociaux et scolaires (et du travail) nuit à la fois au dépistage des sujets atteints et à la prise en charge adéquate des familles touchées. Une meilleure intégration des services de diagnostic, de prise en charge médicale, de rééducation et d'adaptation sociale doit donc être recherchée, aussi bien pour les personnes ayant un syndrome du X fragile que pour celles présentant un retard mental, un retard de développement ou d'autres troubles développementaux, d'étiologie connue ou non.

En effet, les problèmes soulevés en rapport avec l'offre de services aux personnes touchées par le syndrome du X fragile correspondent, dans l'ensemble, à ceux qui concernent toutes les personnes présentant une déficience intellectuelle. Nos observations concordent d'ailleurs avec le bilan des forces et lacunes du système dressé par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS, 1999) dans son document de consultation rédigé en vue de la révision de la politique en adaptation sociale. On y souligne que le dépistage souvent tardif de la déficience intellectuelle limite l'accès aux services en temps opportun et que le manque de ressources humaines et financières limite la disponibilité de certains services et entrave l'accessibilité aux services. Toutefois, l'accent y est mis essentiellement sur la nécessité de mettre en place un réseau de services véritablement intégrés, ce qui requiert une concertation au niveau local, régional et national. Le manque

[173] La démonstration de l'utilité du diagnostic pour l'adaptation des interventions éducatives et de rééducation fonctionnelle, par exemple, exigerait des recherches portant spécifiquement sur des sujets atteints du syndrome, recherches pour lesquelles l'établissement plus systématique du diagnostic serait justement un préalable indispensable.

[174] Rappelons qu'à cet égard un relais plus adéquat entre services médicaux et les services de rééducation et d'adaptation sociale est vivement souhaité et que les parents ont besoin d'information et d'accompagnement pour l'obtention des services.

[175] On pense particulièrement à l'importance de l'intervention précoce des professionnels spécialisés en rééducation fonctionnelle, spécialement en présence de troubles du langage ; à l'orientation rapide des familles en génétique pour qu'elles puissent bénéficier du conseil génétique et du dépistage familial en cascade si elles le désirent ; et à l'importance du support psychosocial auprès des familles, particulièrement lorsque les enfants présentent des troubles du comportement en plus de la déficience intellectuelle.

actuel de collaboration intersectorielle y est attribué, entre autres, au manque de formation des intervenants des divers milieux face à la déficience intellectuelle et « à une certaine confusion dans les rôles et les responsabilités des différentes organisations concernées » (MSSS, 1999). À cet égard, cependant, les personnes touchées par le syndrome du X fragile sont plus susceptibles que d'autres de faire les frais des politiques d'exclusion des organismes et d'être ballottés d'un service à l'autre (limitant l'accès aux services et à la continuité de ceux-ci), en raison de la complexité de leur tableau clinique[176] et de la relative méconnaissance du syndrome.

Au-delà des démarches entreprises au niveau ministériel en vue de favoriser l'adaptation sociale des personnes présentant une déficience intellectuelle, il nous semble que des efforts substantiels devraient également être consentis au niveau régional, par une concertation impliquant, entre autres, les régies régionales, les services de garde à l'enfance, les commissions scolaires et le milieu du travail, en vue de préciser la répartition des responsabilités, tout en tirant un meilleur profit de l'expertise disponible.

En conséquence, l'*Agence* estime :

1. que les ressources médicales, sociales et éducatives requises doivent être disponibles pour répondre en temps opportun et de manière appropriée aux besoins des familles touchées par le syndrome du X fragile ;

2. que les partenaires du réseau de la santé et des services sociaux et du réseau de l'éducation doivent examiner les avenues possibles afin d'améliorer l'identification précoce et le bilan diagnostique des enfants présentant des signes d'appel compatibles avec le syndrome du X fragile, en accordant une attention particulière aux services disponibles pour les enfants avec un retard de développement ;

3. qu'un ou deux services de laboratoire doivent être disponibles pour effectuer, pour l'ensemble du Québec, les tests moléculaires pour le syndrome du X fragile dans les contextes suivants :

   - le diagnostic moléculaire du syndrome du X fragile chez un individu symptomatique qui présente soit une indication reconnue par les lignes directrices des associations médicales, soit des signes compatibles ou associés au syndrome, selon le jugement du médecin prescripteur ;
   - le dépistage familial en cascade des apparentés d'un sujet atteint ;
   - la confirmation d'un statut de porteur chez une femme enceinte qui présente des antécédents familiaux de signes d'appel associés au syndrome ;
   - le diagnostic prénatal, si la mère est porteuse d'une prémutation ou d'une mutation complète ;

4. que tout service de laboratoire doit être soumis à des contrôles de qualité ;

5. que les partenaires du réseau de la santé et des services sociaux, du réseau de l'éducation et du milieu du travail doivent renforcer la collaboration intersectorielle au niveau

[176] Rappelons que si la majorité des besoins des personnes atteintes découlent de la déficience intellectuelle, les problèmes d'acquisition du langage, les difficultés d'apprentissage, les problèmes de comportement et de socialisation entraînent des besoins additionnels qui doivent être pris en considération. Malheureusement, la coexistence de plusieurs types de problèmes fait que le tableau clinique ne cadre pas parfaitement avec la mission des divers organismes impliqués dans l'offre de services.

régional, en vue d'améliorer la coordination et la continuité des services offerts aux individus atteints et à leurs familles ;

6. que les questions d'accessibilité, de continuité et de complémentarité des services pour le syndrome du X fragile traduisent en partie une problématique organisationnelle qui affecte aussi les enfants présentant des retards de développement d'autres étiologies et leurs familles, de sorte que les efforts à déployer devraient s'inscrire dans une démarche cohérente au bénéfice de l'ensemble de ces familles ;

7. que les pouvoirs publics se doivent de privilégier un type d'organisation des services qui favorise le respect des personnes, assure la même accessibilité aux services dans toutes les régions et prévienne la discrimination, particulièrement dans le domaine des assurances ;

8. que les recherches doivent être poursuivies, ici comme ailleurs, en vue de mieux documenter les aspects suivants :

   - l'épidémiologie du syndrome dans la population générale ;
   - le risque de transmission héréditaire du syndrome ;
   - la prédiction du phénotype ;
   - le développement de tests génétiques mieux adaptés à une utilisation à grand débit ;
   - l'impact psychosocial du diagnostic, du dépistage et du conseil génétique ;

9. qu'il est essentiel d'évaluer, par le biais de projets pilotes, toute stratégie de diagnostic et de dépistage de population à risque élevé ou à risque faible dont l'implantation serait envisagée, en tenant compte des critères suivants :

   - de la faisabilité sur les plans technique, organisationnel et économique ;

- de l'efficacité selon le nombre d'individus ou de couples ayant bénéficié du conseil génétique et d'un suivi répondant à leurs besoins ;
- de l'utilité en fonction des services déjà accessibles ;
- et de l'acceptabilité des points de vue éthique et social.

ANNEXE I :

ÉVOLUTION ET ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES DÉRIVÉES DE LA GÉNÉTIQUE

Annexe I : Évolution et état actuel des connaissances dérivées de la génétique

ANNEXE I : ÉVOLUTION ET ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES DÉRIVÉES DE LA GÉNÉTIQUE

Cette annexe résume quelques points saillants de l'évolution des connaissances[1] ayant abouti à l'identification du gène FMR-1. Ces découvertes reposent sur une démarche de génétique inverse, mettant à profit à la fois la cartographie génétique et physique.

Localisation du gène

Grâce aux efforts de nombreux chercheurs, le lien étroit entre le site fragile FRAXA, situé en Xq 27.3, et le gène associé au syndrome fut mis en évidence, par analyses de liaison et hybridations in situ.

Localisation de l'îlot CpG

L'existence à proximité du site fragile d'un îlot CpG, dont la méthylation est corrélée à l'expression phénotypique, est mise en évidence par Vincent *et al.* (1991) et Bell *et al.* (1991). Ces îlots CpG, associés à l'extrémité 5' de nombreux gènes, sont composés de séquences riches en dinucléotides cytosine-phosphate-guanine et sont vraisemblablement impliquées dans la régulation de la transcription de ces gènes. Le statut de méthylation des résidus cytosine de l'îlot est évalué par l'effet d'enzymes de restriction ne clivant leur site de restriction qu'en l'absence de méthylation. Ces résidus sont habituellement méthylés sur les gènes inactifs et non méthylés sur les gènes transcrits.

Identification d'un fragment d'ADN instable

Différentes méthodes ont contribué à l'isolement de fragments d'ADN correspondant à des séquences proches de l'îlot CpG (Heitz *et al.*, 1991). Grâce à ces fragments, utilisés comme sondes, et à l'utilisation de différents enzymes de restriction, la carte physique de la région sera progressivement raffinée. Plusieurs équipes ont ainsi identifié un fragment d'ADN dont la mobilité électrophorétique, et la longueur est variable (Oberlé *et al*, 1991 ; Kremer *et al.*, 1991 ; Yu *et al*, 1991 ; Verkerk *et al*, 1991).

Cette instabilité allélique semble être corrélée dans une certaine mesure avec la position du sujet dans l'arbre généalogique, avec l'expression du syndrome et avec le statut de méthylation de l'îlot CpG. Oberlé *et al.* (1991) proposent de considérer comme prémutation les allèles contenant entre 150 et 500 paires de bases de plus que les allèles normaux et comme mutation complète les allèles de plus grande taille. Les prémutations s'observent chez les mâles normaux transmetteurs et leurs filles, ainsi que chez les femmes porteuses dont l'analyse cytogénétique se révèle négative ou limite, alors que les mutations complètes s'observent chez les hommes atteints et chez les femmes exprimant le site fragile. Les prémutations ne sont pas méthylées sur le chromosome X actif, alors que les mutations complètes le sont. Cependant, il apparaît d'emblée que ces corrélations doivent être nuancées en raison de l'existence des mosaïques alléliques et des mosaïques de méthylation (Rousseau *et al.*, 1991a).

Mise en évidence des répétitions trinucléotidiques

L'instabilité allélique a été attribuée à l'existence d'une séquence de répétition trinucléotidiques en nombre variable (Kremer *et al.*, 1991 ; Verkerk *et al.*, 1991 ; Fu *et al.*, 1991). Le séquençage d'allèles provenant de sujets normaux et atteints confirmera que la seule différence en terme de séquence nucléotidique est le nombre des trinucléotides CGG (cytosine-guanine-guanine) (Fu *et al.*, 1991) et que ce mécanisme constitue

[1] Pour plus de détails, voir Pellissier *et al.* (1993), Nussbaum et Ledbetter (1995), Brown (1996), Eichler et Nelson (1998), Kaufmann *et al.* (1999).

la nature même des mutations impliquées dans le syndrome du X fragile. Ces mutations seront par la suite désignées comme « mutations dynamiques ».

L'identification sur un même fragment d'ADN de petite taille de l'îlot CpG, de la répétition trinucléotidique et des points de cassure correspondant au site fragile conduiront à l'hypothèse selon laquelle la répétition trinucléotidique coïncide aussi avec le site FRAXA. Ceci semble être confirmé par l'hybridation in situ de ces sondes de part et d'autre ainsi qu'au niveau du site fragile même (Verkerk *et al.*, 1991 ; Fu *et al.*, 1991).

Identification du gène FMR1

Pour identifier le gène impliqué dans le syndrome du X fragile, la correspondance entre les sondes couvrant la région de l'îlot CpG et une banque d'ADN complémentaire à des ARN messagers isolés du cerveau a été examinée. C'est ainsi que Verkerk *et al.* (1991) ont pu identifier un gène, le FMR1, situé à proximité de l'îlot CpG, et dont l'extrémité 5' comprend la répétition trinucléotidique. La description du gène sera complétée par Eichler *et al.* (1993). L'expansion est située dans la partie non traduite du premier exon.

La transcription du gène FMR1 en ARN messager est réduite ou absente chez les sujets atteints et cette expression du gène semble correlée avec la méthylation de l'îlot CpG (Pieretti *et al.*, 1991 ; Sutcliffe *et al.*, 1992). La protéine FMRP ne peut être décelée chez les sujets avec une mutation complète totalement méthylée, alors que chez les porteurs de prémutation la protéine est détectée (Devys *et al.*, 1993 ; Verheij *et al.*, 1993).

ANNEXE II :

ASPECTS TECHNIQUES

ANNEXE II : ASPECTS TECHNIQUES

L'annexe II aborde plus en détail les aspects techniques concernant les principales analyses utilisées pour le diagnostic des sujets atteints et le dépistage des porteurs asymptomatiques du syndrome du X fragile : l'analyse cytogénétique, la méthode de Southern, la méthode de la PCR et les analyses immunocytochimiques de la protéine FMRP[2].

II.1 Cytogénétique

Avant le développement des tests moléculaires, le syndrome du X fragile était diagnostiqué par une méthode cytogénétique particulière. Si cette technique a été largement utilisée pour le diagnostic chez les hommes symptomatiques, il est apparu très vite qu'elle était peu performante pour l'identification des porteurs asymptomatiques puisque les hommes normaux transmetteurs et plus de 50 % des femmes porteuses obligatoires n'exprimaient pas le site fragile (Sherman *et al.*, 1984).

Cette approche cytogénétique a été mise au point à la suite des observations de Sutherland (1977 ; 1979) montrant que des sites fragiles[3] héréditaires pouvaient être détectés en laboratoire en soumettant les lymphocytes à des milieux de culture cellulaire appropriés avant de procéder au marquage des chromosomes. Le diagnostic reposait donc sur l'identification du site fragile FRAXA, situé sur le bras long du chromosome X (en Xq27.3). Les milieux de culture induisant l'expression du site fragile FRAXA sont ceux qui interfèrent avec la synthèse des bases pyrimidiques nécessaires à la réplication de l'ADN[4]. Une technique similaire de culture et d'analyse a été employée dès 1981 sur des cellules fœtales obtenues soit par amniocentèse, par biopsie des villosités choriales ou par cordocentèse, pour le diagnostic prénatal (Jenkins *et al.*, 1981).

Contrairement aux autres anomalies chromosomiques (détectées par une analyse cytogénétique standard ou caryotype), qui sont habituellement présentes dans toutes les cellules d'un individu affecté, l'expression du site fragile FRAXA ne se produit pas dans l'ensemble des cellules examinées d'un individu atteint du syndrome. La fréquence des cellules exprimant le site fragile X varie considérablement d'un sujet atteint à l'autre, pouvant aller de 1 à 50 % (Dewald *et al.*, 1992), mais elle dépend aussi, dans une certaine mesure, des méthodes d'induction utilisées, d'autres conditions expérimentales (pH, durée de la culture) et de la quantité d'acide folique consommée par le sujet.

Devant la variabilité des techniques utilisées et l'impact de celles-ci sur les résultats, plusieurs lignes directrices ont été émises par des organisations professionnelles entre 1989 et 1991 pour l'analyse cytogénétique du X fragile à

---

[2] Nous ne nous attarderons pas, dans ce document, à l'analyse de liaison, qui a été utilisée de façon transitoire avant le développement des tests moléculaires directs.

[3] Un site fragile est une région spécifique sur un chromosome où la chromatine n'est pas assez compactée. Ainsi, une partie du chromosome semble être rattachée au reste seulement pas un fil. Au niveau cytogénétique, ce phénomène apparaît soit comme une vacuole non colorée par les méthodes habituelles de marquage, entre deux portions chromosomiques, soit plus rarement comme une cassure complète du chromosome. On dénombre actuellement six sites fragiles sur le chromosome X : FRAXA (fmr-1), FRAXB, FRAXC, FRAXD, FRAXE et FRAXF. Dans la région avoisinante au site FRAXA, on observe le site fragile commun FRAXD en Xq27.2 et les sites fragiles rares FRAXE et FRAXF en Xq28. Seuls les sites FRAXA et FRAXE ont été associés à un phénotype clinique, avec retard mental dans les deux cas (Knight *et al.*, 1993; Mulley *et al.*, 1995).

[4] Ces systèmes d'induction procèdent soit par déplétion du milieu en thymidine ou en acide folique (Sutherland, 1979), soit par addition d'inhibiteurs de la thymidylate synthétase (méthotrexate, trimethoprim, 5-fluorodésoxyuridine (Glover, 1981), soit par blocage métabolique dû à un excès de thymidine (Sutherland *et al.*, 1985).

partir des lymphocytes du sang périphérique. Ces lignes directrices ont surtout été établies par consensus et formulées par des comités composés principalement de cytogénéticiens. Une synthèse des recommandations a été élaborée au « *IV International Workshop on the Fragile X Syndrome and X-linked Mental Retardation* » (Jacky *et al.*, 1991). Ces diverses lignes directrices ont fait l'objet d'une évaluation (Dewald *et al.*, 1992). Les recommandations visaient essentiellement à établir des standards de pratique pour 1) les méthodes d'induction des sites fragiles[5], 2) les critères diagnostiques et l'interprétation des résultats, et 3) les contrôles de qualité[6].

En ce qui concerne les critères diagnostiques, il s'agissait surtout d'établir le nombre minimal de cellules à examiner et la proportion de cellules devant présenter le site fragile pour conclure à un résultat positif. Alors qu'au préalable le seuil retenu à cet effet pouvait varier de 2 à 4 % (parfois même 1 %), les lignes directrices s'entendent sur une fréquence minimale de 4 %[7]. En effet, un bruit de fond de sites fragiles dans 1 à 2 % des cellules peut être détecté chez des sujets qui ne sont pas porteurs du syndrome. Des taux de 3 et 4 % doivent être considérés comme des résultats équivoques nécessitant des contrôles ultérieurs (Jacky *et al.*, 1996). Le nombre de cellules à examiner ne fait pas l'unanimité[8]. Alors que plusieurs groupes d'experts s'accordent pour recommander l'analyse de 100 cellules chez l'homme et de 150 cellules chez la femme (Jacky *et al.*, 1991 ; Jacky, 1996), Dewald *et al.* (1992) considèrent qu'il suffit d'examiner 50 et 75 cellules respectivement, à condition toutefois d'examiner davantage de cellules lorsqu'un faible taux de positivité est observé dans l'échantillon initial.

Pour ce qui est de l'interprétation des résultats, la mise en évidence d'un site fragile sur le chromosome X doit aller de pair avec la confirmation que le site fragile identifié est bien le site FRAXA en Xq27.3. Grâce au marquage chromosomique, le site FRAXA peut être distingué du site FRAXD situé en Xq27.2 (Sutherland et Baker, 1990). Par contre, l'analyse cytogénétique n'est pas suffisante pour différentier le site FRAXA des sites FRAXE (Knight *et al.*, 1993) et FRAXF (Ritchie *et al.*, 1994), ce qui peut être une source de résultats faussement positifs.

Malgré ces mises au point, qui sont d'ailleurs survenues au moment où l'analyse moléculaire s'apprêtait à prendre le relais de l'approche cytogénétique, plusieurs difficultés persistent quant au contrôle de la qualité de la préparation des échantillons pour la révélation du site fragile, quant au processus de détection du site fragile et quant aux critères pour l'établissement d'un diagnostic. Tous ces aspects influencent la validité du test cytogénétique. Des discordances entre les résultats des analyses cytogénétiques et moléculaires ont été démontrées, aussi bien pour le diagnostic de sujets atteints, qu'en diagnostic prénatal.

[5] Pour obtenir des conditions de culture cellulaire et de préparation des chromosomes optimales (Jacky, 1991), l'expression du site X fragile requiert la combinaison d'au moins deux systèmes d'induction (par déplétion et par antagonisme), ce qui nécessite deux cultures cellulaires.

[6] Les contrôles de qualité portent essentiellement sur le contrôle de l'efficacité du système d'induction. Deux approches sont possibles : soit l'inclusion d'un contrôle positif (échantillon provenant d'un sujet atteint), ce qui alourdit la procédure (Jacky *et al.*, 1991) ; soit le recensement des sites fragiles sur les autres chromosomes (Jenkins *et al.*, 1990), ce qui n'est pas toujours fiable (Dewald *et al.*, 1992).

[7] Sur 1033 cas référés pour une analyse cytogénétique du X fragile entre 1985 et 1990, 38 cas positifs ont été détectés (33 hommes et 5 femmes). Cependant, 4 cas de femmes n'ont pas été retenus comme positifs parce que la fréquence de cellules avec le site X fragile s'élevait à 1 % dans 3 cas et à 3 % dans 1 cas (Dewald *et al.*, 1992).

[8] Voir Dewald *et al.* (1992) pour une discussion des diverses lignes directrices.

À titre d'exemple, une équipe britannique a cherché à valider par analyse moléculaire les diagnostics établis par cytogénétique au cours d'un projet de dépistage du syndrome auprès d'enfants avec difficultés d'apprentissage ou retard mental (Webb *et al.*, 1986 ; Morton *et al.*, 1997). Sur les 16 garçons et les 13 filles diagnostiqués dans l'étude originale, seulement 5 garçons sur 14 ont consenti à une réévaluation et 2 filles sur 10 se sont avéré porter une mutation complète du gène FMR1. 2 garçons et 2 filles exprimaient en fait le site commun FRAXD, alors qu'aucun des enfants identifiés dans l'étude originale n'exprimait les sites FRAXE ou FRAXF (Morton *et al.*, 1997).

Pour ce qui est du diagnostic prénatal, une analyse rétrospective a montré que sur 143 diagnostics positifs réalisés avec la méthode cytogénétique dans 17 laboratoires entre 1981 et 1992, 2 cas se sont avérés être des faux positifs et, au moment de l'étude, 18 cas de faux négatifs avaient été identifiés (Jenkins *et al.*, 1995). Les cas de faux négatifs s'expliquaient par un nombre de cellules positives inférieur à 4 %. Les cas de faux positifs s'expliquent par la présence d'autres sites fragiles sur le chromosome X.

Quant au bilan des familles avec le syndrome du X fragile, une étude multicentrique portant sur 318 familles démontrait qu'un taux de sites fragiles faible ou positif (seuil variable d'un centre à l'autre) était identifié à l'analyse cytogénétique chez seulement 12 % des hommes et 21 % des femmes porteurs d'une prémutation (Rousseau *et al.*, 1994). De plus, chez les porteurs de mutations complètes ou de mosaïques, aucun site fragile n'était mis en évidence chez environ 1,5 % des hommes et 13 % des femmes et un résultat franchement positif n'était noté que chez 94 % des hommes et 74 % des femmes.

La principale limite de la méthode cytogénétique est donc qu'elle n'offre pas la possibilité d'identifier toutes les femmes porteuses ni les hommes normaux transmetteurs. En effet, elle ne met pas en évidence la majorité des prémutations et ne décèle pas toutes les mutations complètes, surtout chez les femmes. Devant un résultat négatif, le syndrome ne peut donc être exclu. **Par conséquent, le dépistage des individus à risque de transmettre le syndrome au sein des familles touchées n'est pas réalisable, ce qui limite considérablement les possibilités du conseil génétique.**

De plus, l'ensemble du processus, depuis la mise en culture jusqu'à l'obtention des résultats, incluant la réalisation d'un caryotype, est particulièrement long et laborieux. On a estimé qu'un technicien expérimenté pouvait réaliser environ 5 analyses par semaine (Dewald *et al.*, 1992 ; Jenkins *et al.*, 1992), ce qui en fait une analyse extrêmement coûteuse.

Si, de 1979 jusqu'à 1991, la confirmation du syndrome du X fragile reposait sur l'observation d'un site fragile en Xq27.3, l'abandon du diagnostic cytogénétique a rapidement fait consensus par la suite, le diagnostic moléculaire supplantant le diagnostic cytogénétique du syndrome du X fragile, tant pour le diagnostic prénatal que pour la confirmation du diagnostic chez un sujet atteint (Oostra *et al.*, 1993 ; Jenkins *et al.*, 1995).

En cas de retard mental ou de retard de développement et en l'absence d'une histoire familiale connue du syndrome, l'examen du caryotype (analyse cytogénétique habituelle et non spécifique au syndrome du X fragile) demeure cependant indiqué pour éliminer d'autres anomalies chromosomiques. En effet, de nombreux laboratoires effectuant des tests pour confirmer un syndrome du X fragile ont observé d'autres anomalies chromosomiques à des fréquences se situant entre 2 et 5 % (Hagerman *et al.*, 1988 ; Voullaire *et al.*, 1989 ; Dewald *et al.*, 1992 ; Jenkins *et al.*, 1992 ; Turner *et al.*,

1992 ; van den Ouweland *et al.*, 1994 ; Howard-Peebles *et al.*, 1995 ; Marini *et al.*, 1997). Les études comportant un bilan systématique chez les enfants souffrant de retard mental d'étiologie inconnue rapportent des taux d'anomalies chromosomiques de l'ordre de 10 à 12 % (Majnemar et Shevell, 1995 ; Battaglia, 1999).

II.2 Méthode de Southern

La méthode de Southern nécessite la digestion des membranes cellulaires, l'isolement de l'ADN, la digestion de l'ADN génomique au moyen d'enzymes de restriction, la séparation des fragments d'ADN par électrophorèse, le transfert de l'ADN sur des membranes, et l'hybridation avec des sondes d'ADN complémentaire radioactives pour permettre la visualisation et l'identification des segments d'ADN recherchés.

Plusieurs enzymes de restriction et plusieurs sondes ayant contribué à l'exploration de la région proche de l'îlot CpG et à la mise en évidence du fragment d'ADN instable ont par la suite été utilisées à des fins diagnostiques. Les premières analyses moléculaires de familles atteintes ont ainsi été effectuées par Oberlé *et al.* (1991), Rousseau *et al.* (1991a), Hirst *et al.* (1991), Yu *et al.* (1991, 1992), Verkerk *et al.* (1992) et van Oost *et al.* (1992) et le premier diagnostic prénatal par mise en évidence directe de la mutation a été accompli par Sutherland *et al.* (1991).

Différents auteurs ont utilisé des protocoles divergeant à la fois par le choix des enzymes de restriction et par celui des sondes[9]. Les avantages et inconvénients de différentes méthodes, ainsi que les précautions nécessaires à la réalisation et à l'interprétation des tests, sont discutés par Rousseau *et al.* (1992) et Snow *et al.* (1993).

Parmi les enzymes de restriction, on distingue ceux dont le site de restriction est situé dans l'îlot CpG, et dont l'action est sensible à la méthylation de celui-ci (EagI, SacII, BssHII, et BstZI), des enzymes dont les sites de restriction se trouvent à proximité de la mutation dynamique mais dont l'action est indépendante du statut de méthylation (BanI, EcoRI, PstI, BglII, BclI et HindIII). La figure II.1 ci-dessous illustre les sites de restriction de quelques enzymes à proximité du site de la mutation dynamique, ainsi que les sites d'hybridation des sondes les plus couramment utilisées.

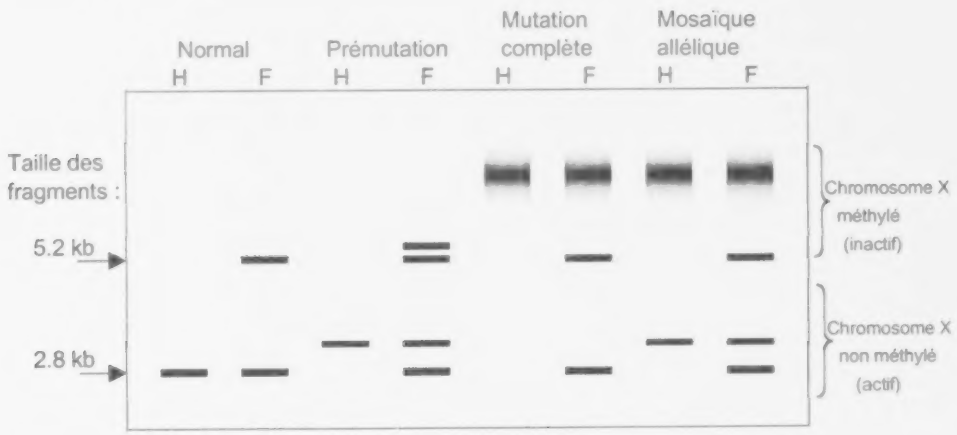
La longueur des fragments de restriction dépend du nombre de paires de bases nucléotidiques comprises entre les sites de restriction des enzymes utilisés. Elle est estimée par la migration du fragment à l'électrophorèse (la distance parcourue étant comparée à celle parcourue par un fragment de taille connue) et est exprimée en kilobases. Les mutations sont caractérisées par la différence entre la longueur du fragment décelé et la taille du fragment normalement isolé (qui dépend du choix des enzymes). Cette différence, aussi appelée delta, peut être convertie en nombre total de répétitions trinucléotidiques, en tenant compte de la médiane de 29 répétitions trinucléotidiques observée pour les allèles normaux.

L'utilisation conjointe d'enzymes sensibles et insensibles à la méthylation permet non seulement d'estimer la longueur des allèles du gène FMR1, mais également de déterminer le statut de méthylation de la région du promoteur du gène. Le clivage additionel des fragments par les enzymes sensibles à la méthylation ne survient pas en présence de méthylation de l'îlot CpG, c'est-à-dire pour les gènes portés par le chromosome X inactif chez les femmes et dans le cas des mutations complètes. Les images obtenues après électrophorèse et hybridation (les « profils d'hybridation") sont donc plus compliquées et diffèrent selon le sexe et le type de mutation.

[9] Rousseau *et al.* (1994) résume sous forme de tableau l'ensemble des méthodes retenues par différents auteurs jusqu'en 1994.

Figure II.1 : Représentation schématique du fragment du gène FMR1 entourant le site de la mutation dynamique

Source : inspiré de Oostra *et al.*(1993) et Warren et Nelson (1994).



Légende : *Fragment de 5.2 kb obtenu par restriction enzymatique EcoRI avec 1) les principaux sites de restriction, y compris les sites de restriction des enzymes sensibles à la méthylation du promoteur du gène qui est représenté par le cercle, 2) le premier exon du gène, représenté par le rectangle et comprenant la répétition trinucléotidique, et 3) les principales sondes utilisées pour la méthode de Southern (A = Pfxa3 = Ox0.55 = PX6 ; B = StB12.3 = pP2 = pfxa7 ; C = Ox1.9 ; D = pE5.1 = Pfxa1).*

En raison de l'inactivation aléatoire des chromosomes X, les femmes présentent normalement deux bandes électrophorétiques, correspondant au fragment du chromosome inactif et au fragment plus court du chromosome actif. Chez les porteuses d'une prémutation, quatre bandes peuvent être visualisées, puisqu'en plus des deux fragments normaux, l'allèle muté est présent à la fois sous forme active et inactive. Par contre, en présence d'une inactivation préférentielle d'un des allèles, seulement deux fragments peuvent être isolés, l'allèle muté actif et l'allèle normal inactif ou inversement (Rousseau *et al.*, 1992).

Les sondes d'ADN complémentaire sont choisies en fonction de leur position par rapport aux sites de restriction des enzymes retenus de sorte que le fragment contenant la mutation puisse être mis en évidence. L'incorporation dans les sondes de nucléotides radioactifs permet la visualisation des bandes d'électrophorèse par autoradiographie. Plus récemment, l'utilisation des sondes marquées par des produits chimioluminescents a été proposée, mais cette approche mérite d'être validée de façon plus exhaustive (Gold *et al.*, 2000).

Selon la longueur du fragment normal et selon les conditions de l'électrophorèse, la résolution (c'est-à-dire la séparation des bandes corres

Tableau II.1 : Taille des fragments (en kilobases) obtenus avec

la méthode Southern pour des allèles normaux, prémutés ou mutés, selon les enzymes de restriction utilisés

	EcoRI	EcoRI + EagI			PstI	BglII
		Hommes	Femmes (X actif)	Femmes (X inactif)		
Allèle normal	5,2	2,8	2,8	5,2	1,0	12
Prémutation		2,9 – 3,3	2,9 – 3,3	5,3 – 5,7	1,1 – 1,6	
Mutation complète	> 5,7	> 5,7	> 5,7	> 5,7		>12,5

Source : Nussbaum et Ledbetter (1995)

pondant aux allèles de différente taille) est plus ou moins bonne. Ainsi, les protocoles résultant en des fragments de petite taille permettront une meilleure discrimination entre les allèles normaux et les petites prémutations, puisque le delta est relativement grand par rapport à la taille normale du fragment. Par contre, de telles conditions favoriseront aussi une séparation importante des mutations complètes hétérogènes (mosaiques somatiques), ce qui résultera en une bande très étendue (« *smear* ») de faible intensité et difficile à visualiser. À l'inverse, les protocoles basés sur un fragment normal de grande taille et une résolution moins importante entre allèles de différente taille favorisent une meilleure visualisation des mutations complètes hétérogènes, qui migrent alors sous la forme d'une bande plus condensée.

Bien qu'un protocole unique ne puisse être recommandé pour la détection de tous les allèles, le protocole le plus utilisé en première intention semble être celui décrit par Rousseau *et al.* (1991a), soit la double digestion au moyen des enzymes EcoRI et EagI assortie à la sonde StB12.3 (Oostra *et al.*, 1993 ; Rousseau *et al.*, 1994 ; Nussbaum et Ledbetter, 1995). Ce protocole a l'avantage de déterminer le statut de méthylation de l'îlot CpG et de produire des fragments de taille intermédiaire convenant à l'identification de la plupart des allèles. Cependant, il est préférable de procéder à une analyse complémentaire pour faire le diagnostic différentiel entre des allèles normaux et prémutés, et préciser leur taille, soit par une digestion supplémentaire par PstI (avec la sonde Pfxa3, selon la méthode de Yu *et al.*, 1991) ou par BclI, soit par la méthode de la PCR, ce qui est maintenant l'approche la plus courante (Rousseau *et al.*, 1992 ; Snow *et al.*, 1993 ; Nussbaum et Ledbetter, 1995). De même, les mutations complètes hétérogènes peuvent être condensées et ainsi mieux visualisées par une digestion par l'enzyme BglII (Rousseau *et al.*, 1992 ; Oostra *et al.*, 1993 ; Murray *et al.* 1997).

Le tableau II.1 (Nussbaum et Ledbetter, 1995) résume la taille des fragments obtenus par ces différents protocoles selon le sexe et le type de mutation, et la figure 3.1 illustre la migration habituelle des bandes électrophorétiques pour la double digestion EcoRI + EagI.

II.3 Méthode de la PCR

La méthode de la « *polymerase chain reaction* » (PCR) ou « amplification sélective d'ADN in vitro » permet, à partir d'une quantité minime d'ADN, de multiplier le nombre de copies d'une section d'ADN comprise entre une paire d'amorces oligonucléotidiques. Ces amorces s'hybrident à des sites spécifiques d'ADN et,

grâce à une DNA polymérase (la Taq DNA polymérase ou d'autres enzymes ayant une activité comparable), la multiplication de l'ADN se fait de façon exponentielle au départ puis elle plafonne en raison du manque de substrat. La phase exponentielle de la réaction s'explique par le fait que chaque segment d'ADN synthétisé par la DNA polymérase sert, après séparation de ses deux brins sous l'effet d'une dénaturation thermique, de modèle pour la synthèse de deux autres brins. Le thermocycleur permet de fixer le déroulement des cycles de dénaturation, hybridation et extension à des intervalles et à des températures précises. On effectue ensuite une séparation des produits d'amplification par électrophorèse sur gel, habituellement sur gel d'agarose ou de polyacrylamide. Enfin, plusieurs techniques sont utilisées pour la visualisation des produits d'amplification.

La méthode de la PCR peut être réalisée en 24 à 48 heures et ne nécessite qu'une infime quantité d'ADN, ce qui permet une analyse directe (sans culture cellulaire préalable) lors d'amniocentèses, de frottis buccaux ou de prélèvements sur papier Guthrie. De plus, davantage d'échantillons peuvent être analysés simultanément qu'avec la méthode de Southern. Chaque gel d'électrophorèse devrait comprendre au moins un contrôle « positif » (contenant l'ADN d'un sujet atteint et dont la taille de l'expansion est connue), deux contrôles « négatifs » (l'un sans ADN, l'autre contenant l'ADN d'un sujet ne présentant pas la mutation recherchée), ainsi qu'un marqueur de poids moléculaire pour l'estimation de la taille des fragments d'amplification.

Comme il s'agit d'une méthode plus rapide et moins laborieuse que celle du Southern et qui se prête en général mieux à une utilisation à grande échelle, plusieurs chercheurs ont tenté d'adapter la technique de la PCR au diagnostic du syndrome du X fragile, en sélectionnant des amorces flanquant la répétition trinucléotidique. Les allèles normaux et les prémutations[10] sont amplifiés par cette méthode et le nombre de répétitions qu'ils comportent peut être déterminé avec précision, alors que la méthode de Southern, ayant une capacité de résolution plus faible, ne permet pas d'établir clairement la distinction entre ces allèles. La méthode de la PCR a donc été adoptée très rapidement, comme complément à la méthode de Southern, pour le diagnostic différentiel entre les allèles normaux et les petites prémutations. Par contre, dès les premières tentatives il est apparu que l'amplification des expansions importantes, particulièrement riches en cytosine et guanine, s'avère difficile (Fu *et al.*, 1991). Deux options radicalement opposées ont alors été examinées : d'une part, la recherche de variantes de la technique de base pour forcer l'amplification des expansions importantes (Pergolizzi *et al.*, 1992 ; Erster *et al.*, 1992 ; Brown *et al.*, 1993 ; Chong *et al.*, 1994 ; Levinson *et al.*, 1994 ; Abd El-Aleem *et al.*, 1995 ; Nanba *et al.*, 1995 ; Hilbert et Sabine, 1996 ; He_imovi_ *et al.*, 1997 ; Houdayer *et al.*, 1999) ; d'autre part, la possibilité d'exploiter l'absence d'amplification d'un allèle comme indice pour dépister les mutations (Cao *et al.*, 1994 ; Wang *et al.*, 1995 ; Haddad *et al.*, 1996 ; Larsen *et al.*, 1997 ; Hamdan *et al.*, 1997).

En ce qui concerne la première option, les difficultés d'amplification peuvent être surmontées partiellement par le remplacement d'un des nucléotides, le dGTP, par le 7-déaza-2'-dGTP dans le mélange réactionnel de la PCR (Pergolizzi *et al.*, 1992 ; Erster *et al.*, 1992). Cependant, avec cette procédure, la coloration au bromure d'éthidium n'est pas suffisante pour visualiser les produits d'amplification[11], ce qui

[10] La taille maximale de l'expansion pouvant être amplifiée varie selon les particularités de la technique utilisée, mais les petites prémutations sont toujours amplifiées, si bien que la distinction entre allèle normal et allèle prémuté peut être établie.

[11] Quelques équipes seulement ont tenté de modifier les conditions expérimentales pour pouvoir visualiser les

implique le recours à des méthodes de visualisation plus complexes et laborieuses. L'incorporation de nucléotides radioactifs (Fu *et al.*, 1991 ; Levinson *et al.*, 1994 ; Hilbert et Sabine, 1996) ou d'amorces marquées par des produits chimioluminescents (Abd El-Aleem *et al.*, 1995 ; Nanba *et al.*, 1995) est une des solutions envisagées, mais de nombreux chercheurs préfèrent recourir à une combinaison des méthodes de la PCR et du Southern (Pergolizzi *et al.*, 1992 ; Erster *et al.*, 1992 ; Brown *et al.*, 1993 ; Abd El-Aleem *et al.*, 1995 ; Nanba *et al.*, 1995 ; He_imovi_ *et al.*, 1997). L'amplification sélective *in vitro* telle que décrite précédemment (PCR) et la séparation électrophorétique sont alors suivies par un transfert et une immobilisation des amplimères sur membrane (Southern blot) et par une hybridation avec une sonde (un oligonucléotide synthétique) correspondant à 5-11 répétitions trinucléotidiques, $(CGG)_{5-11}$. Ces sondes peuvent être marquées par des substances radioactives (Pergolizzi *et al.*, 1992 ; Erster *et al.*, 1992) ou chimioluminescentes (Brown *et al.*, 1993 ; Abd El-Aleem *et al.*, 1995 ; Nanba *et al.*, 1995 ; He_imovi_ *et al.*, 1997) pour révéler les produits d'hybridation. La seconde option consiste en une adaptation des conditions expérimentales favorisant l'amplification exclusive des allèles normaux (Cao *et al.*, 1994 ; Wang *et al.*, 1995) ou des allèles normaux et prémutés (Haddad *et al.*, 1996 ; Larsen *et al.*, 1997 ; Melis *et al.*, 1999), au détriment de celle des allèles plus longs. Procédant par exclusion, cette analyse doit être suivie, en l'absence de visualisation des allèles normaux, par la méthode de Southern.

Au cours des dernières années, plusieurs chercheurs ont misé sur l'utilisation d'une DNA polymérase plus stable à température élevée afin d'améliorer la dénaturation et donc l'amplification de l'expansion trinucléotidique (Chong *et al.*, 1994 ; Larsen *et al.*, 1997 ; He_imovi_ *et al.*, 1997 ; Hamdan *et al.*, 1997 ; Houdayer *et al.*, 1999). Certains d'entre eux ont de plus eu recours à une lecture automatisée de la taille des fragments d'amplification, grâce à la détection d'amorces fluorescentes par un séquenceur, dans le but d'améliorer la résolution des gels et d'accroître la reproductibilité de l'estimation de la taille des fragments amplifiés (Larsen *et al.*, 1997 ; Hamdan *et al.*, 1997 ; Houdayer *et al.*, 1999 ; Melis *et al.*, 1999). Ces deux dernières options ont également été retenues pour l'élaboration d'une trousse diagnostique[12], maintenant disponible sur le marché pour la recherche (Applied Biosystems, 2000).

La majorité des auteurs s'accordent pour dire qu'il persiste, quelle que soit la variante considérée, un problème majeur du fait que l'amplification préférentielle des allèles de petite taille peut compromettre l'identification des mutations complètes[13]. Cette situation donne lieu à des faux négatifs chez des hommes porteurs de mosaïques alléliques (Erster *et al.*, 1992 ; Snow *et al.*, 1993 ; Brown *et al.*, 1993 ; Haddad *et al.*, 1996) et chez des femmes porteuses de mutation complètes, particulièrement lors du diagnostic prénatal (Abd El-Aleem *et al.*, 1995 ; Brown *et al.*, 1996). En effet, en présence d'une mosaïque allélique, l'amplification préférentielle des allèles les plus courts peut entraîner un diagnostic erroné de prémutation. De surcroît, des faux négatifs peuvent survenir dans le cas d'une mosaïque allélique composée d'allèles normaux en plus de la mutation complète (Haddad *et al.*, 1996). De tels cas ont été décrits mais semblent rares (Snow *et al.*, 1993 ; van den Ouweland *et al.*, 1994 ; Rousseau *et al.*, 1994 ; Nolin *et al.*,

fragments d'amplification par bromure d'éthidium après électrophorèse sur gel d'agarose (Cao *et al.*, 1994; Chong *et al.*, 1994).

[12] Jusqu'à présent, les résultats d'une seule étude sur la validité de cette trousse diagnostique ont été publiés, sous forme de résumé. Cette étude ne comporte qu'un nombre limité d'échantillons et ne couvre pas le spectre complet des allèles (Brown, 2000).

[13] Selon Brown *et al.* (1996), jusqu'à 10 % (13 % en cas de diagnostic prénatal) des mutations complètes demeurent réfractaires à l'amplification.

1999 ; Mingroni-Netto *et al.*, 1996 ; Haddad *et al.*, 1996 ; Perroni *et al.*, 1996 ; Milà *et al.*, 1996 ; Orrico *et al.*, 1998 ; Schmucker et Seidel, 1999 ; Gold *et al.*, 2000). Chez la femme, la présence d'un seul allèle de taille normale peut résulter de l'absence d'amplification d'une mutation complète ou de l'existence de deux allèles identiques, environ 20 % de la population normale étant homozygote pour un des allèles de moins de 54 triplets CGG (Brown *et al.*, 1993). Par conséquent, l'analyse par PCR doit nécessairement être complétée par la méthode de Southern dans plusieurs circonstances : lorsqu'aucun allèle n'est amplifié chez un homme ; lorsqu'un seul allèle est décelé à la PCR chez une femme ; si l'intensité des bandes est trop faible ; et en cas de grande prémutation ou petite mutation complète pour déterminer le statut de méthylation du gène. Quelques auteurs recommandent en outre de confirmer le diagnostic par la méthode de Southern lorsqu'on a identifié une prémutation, pour réduire la probabilité de poser un diagnostic erroné (faux négatif) en présence d'une mosaïque allélique (Haddad *et al.*, 1996 ; Houdayer *et al.*, 1999), mais cette position n'est pas adoptée par tous les auteurs (Abd-El-Aleem *et al.*, 1995 ; He_imovi_ *et al.*, 1997).

Par ailleurs, aucune des variantes décrites ci-dessus ne fournit d'information quant au statut de méthylation de l'îlot CpG, ce qui est essentiel pour différentier les prémutations de grande taille des mutations complètes. Plusieurs tentatives ont été faites pour déterminer le statut de méthylation du gène en amplifiant, par PCR, une séquence de l'îlot CpG adjacente à l'expansion trinucléotidique (Wang *et al.*, 1995 ; Das *et al.*, 1997 ; Strelnikov *et al.*, 1999 ; Weinhaeusel *et al.*, 2000). L'information dérivée d'une telle approche, associée à celle dérivée de l'amplification de la répétition trinucléotidique, pourrait répondre aux besoins d'un outil de dépistage. Cependant, ces approches relèvent encore du domaine de la recherche et leur performance doit encore être documentée.

Enfin, quelques chercheurs ont développé des méthodes d'extraction de l'ADN à partir d'échantillons de sang séché et/ou adapté leur technique de PCR à ce type de prélèvement afin de faciliter une utilisation de ces techniques à grande échelle (Holden *et al.*, 1995a ; Larsen *et al.*, 1997 ; Hong *et al.*, 1999 ; Strelnikov *et al.*, 1999). Ce type d'échantillon convient en effet à plusieurs modes de prélèvement et facilite grandement l'entreposage, la conservation et le transport des échantillons.

En somme, à partir de la technique initiale, décrite par Fu *et al.* (1991), de nombreuses variantes ont été développées, chaque chercheur tentant d'améliorer soit l'amplification problématique de l'expansion trinucléotidique (particulièrement des allèles les plus longs), soit la séparation ou la visualisation des fragments ou encore d'en faciliter l'utilisation à grande échelle. La résolution des protocoles de PCR dépend du gel utilisé pour l'électrophorèse et des méthodes de révélation des amplimères[14]. Un degré de précision élevé n'est pas essentiel pour les expansions importantes en raison de leur instabilité mitotique, à condition d'établir la distinction entre prémutations et mutations complètes sur la base de la méthylation de l'ilôt CpG, mais est primordial pour distinguer les petites prémutations des allèles normaux. Les tests les mieux adaptés à un débit important sont ceux qui ne reposent pas sur une méthode

[14] La précision avec laquelle la taille des amplimères peut être estimée dépend du gel utilisé pour l'électrophorèse et de la méthode de révélation. La résolution des gels de polyacrylamide est meilleure que celle des gels d'agarose. Ainsi, à titre d'exemple, certains protocoles basés sur une électrophorèse sur gel d'agarose ne détectent des différences entre allèles que de 30 à 50 pb (Cao *et al.*, 1994; Nanba *et al.*, 1995), alors qu'avec le gel de polyacrylamide il est possible d'obtenir, dans les meilleures circonstances expérimentales, une séparation entre deux allèles distants d'un triplet (Fu *et al.*, 1991; Wang *et al.*, 1995).

radioactive, qui ne requièrent pas de transfert sur membrane ni d'hybridation et qui nécessitent un nombre restreint de manipulations pour chaque échantillon.

La multitude d'approches proposées témoigne en quelque sorte de l'absence de consensus quant à l'approche optimale, ce qui reflète vraisemblablement le manque de validation adéquate de la plupart de ces variantes. En effet, plusieurs techniques sont décrites alors qu'elles comportent encore des problèmes techniques non résolus (Chong *et al.*, 1994 ; Nanba *et al.*, 1995 ; He_imovi_ *et al.*, 1997). D'autres n'ont été appliquées qu'à un nombre restreint de sujets ou alors leurs résultats ne sont pas clairement présentés pour tous les sujets testés (Pergolizzi *et al.*, 1992 ; Erster *et al.*, 1992 ; Chong *et al.*, 1994 ; Levinson *et al.*, 1994 ; Hilbert et Sabine, 1996 ; He_imovi_ *et al.*, 1997 ; Holden *et al.*, 1995a ; Strelnikov *et al.*, 1999 ; Brown, 2000). Le spectre complet des allèles n'est pas toujours couvert parmi les sujets testés (Cao *et al.*, 1994 ; Larsen *et al.*, 1997 ; Hamdan *et al.*, 1997 ; Strelnikov *et al.*, 1999 ; Melis *et al.*, 1999 ; Brown, 2000). De plus, certains auteurs ne procèdent pas à une confirmation systématique, la méthode de Southern étant d'emblée appliquée de façon sélective selon les résultats de la PCR (Brown *et al.*, 1993 ; Holden *et al.*, 1995b), ce qui peut introduire un biais dans l'évaluation du test. Enfin, seulement trois auteurs mentionnent que l'interprétation des tests s'est faite à l'aveugle, c'est-à-dire sans connaître les résultats du test de confirmation (Wang *et al.*, 1995 ; Haddad *et al.*, 1996 ; Larsen *et al.*, 1997).

Plusieurs auteurs font aussi état de la sensibilité de cette méthode aux conditions expérimentales (Erster *et al.*, 1992 ; Levinson *et al.*, 1994 ; Larsen *et al.*, 1997), mais rares sont ceux qui rapportent des données relatives à l'estimation de la taille des amplimères du point de vue de leur précision et de leur reproductibilité (Larsen *et al.*, 1997). Par ailleurs, tout comme pour la méthode de Southern, l'interprétation des gels, basée sur une appréciation visuelle des bandes révélées après électrophorèse, laisse place à une certaine subjectivité et à une marge d'erreur pouvant éventuellement affecter la discrimination entre les différents types d'allèles (Hamdan *et al.*, 1997). Les méthodes plus récentes avec lecture automatisée pourraient améliorer la situation, mais nécessitent un équipement plus sophistiqué.

Par conséquent, au-delà de la validité du test qui demande à être documentée par une étude comparative rigoureuse et évaluée par les pairs (Levinson *et al.*, 1994), l'implantation d'un tel test dans un laboratoire de services requiert à la fois l'expertise nécessaire pour mettre au point la technique et en assurer, localement, la qualité (calibration, vérification de la performance, reproductibilité), l'expertise pour l'interprétation des résultats, et l'adhérence, sur une base récurrente, à un système de contrôle externe.

Il est remarquable que, parmi les chercheurs tentant d'améliorer la méthode du PCR, il n'y ait pas non plus de consensus quant aux indications pour le recours au PCR. Si le recours à la PCR comme complément à la méthode de Southern, pour déterminer la taille des allèles normaux et des petites prémutations, est une pratique bien établie *(voir section 3.4)*, l'utilisation de la PCR en première intention demeure controversée. Certaines variantes techniques s'appliquent au premier cas de figure (Levinson *et al.*, 1994 ; Hamdan *et al.*, 1997 ; Houdayer *et al.*, 1999), alors que d'autres ont été spécifiquement développées pour permettre la réalisation d'un plus grand nombre de tests, dont la majorité s'avéreront négatifs. Certains auteurs entrevoient la possibilité d'appliquer ces tests à un dépistage à grande échelle, qu'il s'agisse d'un dépistage chez les femmes enceintes (Erster *et al.*, 1992 ; Brown *et al.*, 1993) ou d'un dépistage néonatal (Erster *et al.*, 1992 ; Brown *et al.*, 1993 ; Holden

et al., 1995a ; Strelnikov *et al.*, 1999)[15]. Pour d'autres, cette approche peut également convenir pour le dépistage chez les individus avec retard de développement ou retard mental et parfois même pour faire un premier tri parmi les échantillons référés à partir de la clinique (Erster *et al.*, 1992 ; Brown, *et al.* 1993 ; Cao *et al.*, 1994 ; Chong *et al.*, 1994 ; Abd-El-Aleem *et al.*, 1995 ; Wang *et al.*, 1995). Les publications les plus récentes font toutefois preuve de plus de retenue, puisqu'on y insiste sur le recours au Southern dès que l'histoire familiale ou le phénotype sont suggestifs du syndrome (Haddad *et al.*, 1996 ; Houdayer *et al.*, 1999).

II.4 Analyses immunocytochimiques de la protéine FMRP

Une approche radicalement différente repose sur l'étude de l'expression du gène au moyen d'analyses immunocytochimiques de la protéine FMRP. En 1995, Willemsen *et al.* (1995) développaient une méthode à base d'anticorps monoclonaux anti-FMRP qui sont mis en évidence par une technique indirecte aux phosphatases alkalines. Ces dernières sont visualisées au microscope après coloration. Comme cette technique décèle la production de la protéine par les cellules sanguines, elle permet de repérer les cellules avec une mutation complète, alors que celles avec une prémutation présentent la même coloration que les cellules normales.

Cette approche est rapide et ne nécessite que quelques gouttes de sang, mais requiert l'identification des lymphocytes, les résultats étant formulés en un pourcentage de lymphocytes exprimant la protéine FMRP. Elle a aussi été appliquée au diagnostic prénatal, sur biopsie chorionique (Willemsen *et al.*, 1996) comme sur amniocentèse (Willemsen, 1997a), alors que d'autres auteurs expérimentent des variantes de cette technique (Jenkins *et al.*, 1999). Plus récemment, Willemsen *et al.* (1999) ont adapté leur technique pour qu'elle soit réalisable sur un prélèvement de racines de cheveux. Les cheveux étant d'origine ectodermique, l'expression de FMRP pourrait s'y rapprocher davantage de celle du cerveau, que celle obtenue à partir de cellules sanguines.

La méthode sur frottis sanguin a été comparée par quelques chercheurs aux tests d'ADN. Willemsen *et al.* (1997b) concluaient qu'il n'y a pas de chevauchement entre les valeurs normales chez l'homme et les valeurs observées en présence d'une mutation complète. Ils proposent une valeur seuil de 42 %, pour laquelle la sensibilité et la spécificité seraient de 100 %. Le pouvoir de discrimination du test étant moins favorable pour les femmes, ils estiment qu'il ne serait indiqué que pour un dépistage du retard mental ou des difficultés d'apprentissage chez les garçons et éventuellement pour un dépistage néonatal, si les problèmes éthiques y afférents étaient résolus. De Vries *et al.* (1998c) ont appliqué cette méthode au dépistage chez 412 garçons avec retard mental, identifiant deux nouveaux cas du syndrome. Ces auteurs soulignent qu'il y a encore des problèmes techniques non résolus, puisque, au premier tour d'analyses, 7,8 % des échantillons révélaient moins de 60 % de lymphocytes exprimant la protéine FMRP. Enfin, Tassone *et al.* (1999) ont examiné la corrélation entre l'analyse d'ADN, l'expression de FMRP et le bilan cognitif, physique et comportemental chez 80 individus atteints, dont plusieurs « *high functioning males* ». Ils estiment que le pouvoir prédictif de ce test est moins bon qu'initialement documenté par Willemsen *et al.*, (1997b). En effet, chez les sujets atteints sans retard mental, plus de 50 % des lymphocytes peuvent exprimer la protéine. Ils concluent que le diagnostic doit toujours être confirmé par une analyse d'ADN, mais que ce test pourrait s'avérer utile pour la prédiction du

[15] Quelques techniques ne sont actuellement applicables que chez l'homme (Cao *et al.*, 1994; Chong *et al.*, 1994; Wang *et al.*, 1995; Holden *et al.*, 1995a; Haddad *et al.*, 1996).

retard mental chez les hommes seulement, à condition que d'autres études viennent préciser la corrélation phénotype/expression FMRP. Kaufmann et Reiss (1999) estiment également que cette approche, qui constitue par ailleurs un excellent outil de recherche, ne devrait pas remplacer les analyses d'ADN, mais bien les compléter.

Pour ce qui est de la technique sur racines de cheveux, les auteurs de l'étude initiale rapportent l'absence de chevauchement entre les valeurs normales et la proportion de cheveux exprimant la protéine FMRP chez les hommes et femmes présentant une mutation complète et un retard mental (Willemsen *et al.*, 1999). Comme la technique est rapide et peu coûteuse, ces auteurs entrevoient une application potentielle pour le dépistage chez les garçons et filles avec retard mental ou difficultés d'apprentissage, voire pour un dépistage de population. Toutefois, ces résultats préliminaires demandent à être confirmés, y compris sur un plus vaste spectre de cas.

Si ces techniques semblent donc très prometteuses, leur validation n'est pas complétée. Les indications précises pour leur utilisation devront être ajustées à la lumière de ces résultats, soit qu'ils fassent office de tests de dépistage, soit qu'ils viennent compléter les analyses d'ADN en précisant le pronostic.

II.5 Sommaire

Jusqu'en 1991, la confirmation du syndrome du X fragile reposait sur l'observation d'un site fragile en Xq27.3 après culture cellulaire dans des milieux spécifiques. Cette méthode était laborieuse et, malgré des efforts soutenus de standardisation de la technique, des problèmes persistaient quant au processus de détection du site fragile et aux critères diagnostiques. La principale limite de la méthode cytogénétique est qu'elle ne met pas en évidence la majorité des prémutations et ne décèle pas toutes les mutations complètes. Par conséquent, le dépistage des individus à risque de transmettre le syndrome au sein des familles touchées n'est pas réalisable, ce qui limite considérablement les possibilités du conseil génétique. Dès 1993, devant la confirmation de l'existence de faux positifs et de faux négatifs, l'abandon du diagnostic cytogénétique a rapidement fait consensus, le diagnostic moléculaire supplantant le diagnostic cytogénétique du syndrome du X fragile, tant pour le diagnostic prénatal que pour la confirmation du diagnostic chez un sujet atteint. En cas de retard mental ou de retard de développement et en l'absence d'une histoire familiale connue du syndrome, l'examen du caryotype demeure cependant indiqué pour éliminer d'autres anomalies chromosomiques.

Il est généralement admis que la méthode de Southern constitue l'outil diagnostique de référence pour le syndrome du X fragile et que la méthode de la PCR vient compléter cet outil pour distinguer les petites prémutations des allèles normaux. Le protocole de Southern le plus largement utilisé est celui reposant sur la double digestion enzymatique EcoRI et EagI et sur l'utilisation de la sonde StB12.3, protocole qui permet à la fois de préciser le statut de méthylation du gène et de déterminer la taille de l'allèle (Rousseau *et al.*, 1991). Plusieurs protocoles de PCR sont en vigueur, la plupart s'inspirant de Fu *et al.* (1991).

De nombreux chercheurs ont proposé des variantes de la méthode de la PCR destinées à être utilisées en première intention pour identifier les allèles normaux et à permettre une utilisation du test à plus grande échelle, le recours à la méthode de Southern ne s'imposant alors que pour la confirmation du diagnostic en l'absence de visualisation des allèles normaux. Malgré ces efforts, il persiste deux problèmes, d'une part, l'absence de méthode bien validée pour déterminer le statut de méthylation du gène FMRP par PCR et, d'autre part, l'amplification préférentielle des allèles de petite taille qui peut

conduire à des faux négatifs chez les femmes et chez les hommes porteurs de mosaïques alléliques. De plus, la validation de ces méthodes laisse à désirer et, en particulier, les taux d'erreur devraient être précisés par des études comparatives rigoureuses basées sur une population ayant un spectre d'allèles aussi large que la population cible. Force est de constater que, malgré ces lacunes, le recours à la PCR en première intention est une approche de plus en plus utilisée (Holden, 1995a,b ; Brown *et al.*, 1996 ; Meadows *et al.*, 1996 ; Murray *et al.*, 1996 ; de Vries *et al.*, 1997 ; Gérard *et al.*, 1997 ; He_imovi_ *et al.*, 1998 ; Crawford *et al.*, 1999 ; Ryynänen *et al.*, 1999 ; Millan *et al.*, 1999 ; Youings *et al.*, 2000).

L'approche reposant sur l'étude de l'expression du gène au moyen d'analyses immunocytochimiques de la protéine FMRP, sur frottis sanguins ou sur racines de cheveux, semble prometteuse, mais sa validation n'est pas complétée. Quelques problèmes techniques doivent encore être résolus et, selon les indications qui seront retenues, cette méthode pourrait trouver son application comme test de dépistage ou comme outil pronostique.

ANNEXE III :

LIGNES DIRECTRICES DE L'ACMG ET DE L'ACOG

Annexe III : Lignes directrices de l'ACMG et de l'ACOG

ANNEXE III : LIGNES DIRECTRICES DE L'ACMG ET DE L'ACOG

Lignes directrices du Collège américain des médecins généticiens (ACMG, 1994) *(traduction libre des principales recommandations)*

Les individus qui devraient faire l'objet d'un diagnostic génétique sont les suivants :

- les individus des deux sexes présentant un retard mental, un retard de développement ou de l'autisme, surtout s'ils présentent également :
  - des caractéristiques du syndrome du X fragile
  - une histoire familiale du syndrome
  - des membres de la famille avec un retard mental dont l'étiologie est inconnue
- les individus qui demandent un conseil génétique à des fins de reproduction, s'ils présentent :
  - une histoire familiale du syndrome du X fragile
  - une histoire familiale de retard mental dont l'étiologie est inconnue
- les fœtus des femmes reconnues porteuses de la prémutation ou de la mutation complète
- les individus ayant subi un test cytogénétique dont les résultats ne concordent pas avec le phénotype.

La méthode privilégiée pour l'examen est le test moléculaire, lequel est suffisant dans les cas d'histoire familiale positive. Cependant, lorsque le retard mental est de cause inconnue, l'analyse de l'ADN pour le syndrome du X fragile devrait s'accompagner d'un caryotype. Cette approche est justifiée par le fait que des anomalies chromosomiques constitutionnelles sont fréquemment identifiées chez des individus avec retard mental référés pour le X fragile.

Lignes directrices du Collège américain des obstétriciens et gynécologues (ACOG, 1996) *(traduction libre des principales recommandations)*

Les individus qui devraient faire l'objet d'un diagnostic génétique sont les suivants :

- les enfants présentant un retard de développement et les individus avec un retard mental d'étiologie inconnue.
- les individus qui demandent un conseil génétique à des fins de reproduction, s'ils présentent :
  - une histoire familiale du syndrome du X fragile
  - une histoire familiale de retard mental dont l'étiologie est inconnue
- les fœtus des femmes reconnues porteuses de la prémutation ou de la mutation complète

La méthode privilégiée pour l'examen est le test moléculaire. Cependant, lorsque le test pour le X fragile s'avère négatif en cas de retard mental de cause inconnue, un caryotype devrait être effectué pour exclure une anomalie chromosomique.

ANNEXE IV :

ORGANISATION DES SERVICES DE RÉÉDUCATION ET D'ADAPTATION SOCIALE

Annexe IV : Organisation des services de rééducation et d'adaptation sociale

ANNEXE IV : ORGANISATION DES SERVICES DE RÉÉDUCATION ET D'ADAPTATION SOCIALE

Dans cette annexe, nous présentons brièvement les orientations et politiques qui ont sous-tendu les changements survenus au cours des dernières décennies dans les services aux personnes ayant une déficience intellectuelle dans le réseau des services de la santé et des services sociaux et nous passons en revue le rôle des centres de réadaptation et l'implication des autres secteurs du réseau à cet égard.

IV.1 DES ORIENTATIONS ET DES POLITIQUES EN MATIÈRE D'INTÉGRATION SOCIALE

Au Québec, comme dans de nombreux pays occidentaux, les années 70 ont été marquées par une affirmation des droits des personnes, y compris des personnes handicapées, et par une volonté de désinstitutionnaliser les personnes présentant une déficience intellectuelle. La *Charte des droits et libertés de la personne*[16], adoptée en 1975, créait la Commission des droits de la personne et la *Loi assurant l'exercice des droits des personnes handicapées*[17] était à l'origine de la création de l'Office des personnes handicapées du Québec (OPHQ) en 1978. Le mandat de l'OPHQ était de veiller à la coordination des services dispensés aux personnes handicapées, de les informer et de promouvoir leurs intérêts. L'objectif poursuivi était de favoriser leur intégration scolaire, professionnelle et sociale, et, à cette fin, le principal outil d'intervention devait être l'élaboration d'un plan de service individualisé.

En 1984, l'OPHQ déposait une proposition de politique (OPHQ, 1984), dont les orientations furent adoptées par la suite par le gouvernement. Ces orientations mettaient l'accent sur l'importance de favoriser le développement des capacités des personnes ayant une déficience et de s'appuyer, pour l'élaboration d'un plan d'intervention adapté, sur une évaluation globale des capacités et du potentiel des personnes. En 1988, le ministère de la Santé et des Services sociaux reprend ces orientations dans son énoncé de politique sur l'intégration des personnes présentant une déficience intellectuelle (MSSS, 1988). En matière de désinstitutionnalisation, l'objectif visé est un arrêt graduel des admissions en institutions pour motif de déficience intellectuelle seulement. Les orientations préconisées misent sur la valorisation des rôles sociaux, qui passe par le développement des capacités et habiletés des personnes, et sur l'intégration sociale. Pour réaliser cette intégration sociale, un éventail de services est prévu, ainsi que des mécanismes devant assurer la cohérence de l'organisation des services sur un plan régional.

Si les objectifs en terme de désinstitutionnalisation semblent avoir été en grande partie atteints pour les enfants[18], il n'est pas aussi évident, comme nous allons le voir, que le réseau des services disponibles réponde entièrement aux besoins des personnes concernées. Le MSSS est en train de réviser sa politique et, pour l'appuyer dans cette démarche, deux études ont été réalisées, dont une enquête auprès des principaux acteurs du réseau sociosanitaire (Lamarre, 1998) et une enquête auprès des personnes ayant une déficience intellectuelle, leur famille et les intervenants sur le terrain (Perreault, 1997)[19].

[16] L.R.Q., c. C-12 (Québec, 1997).
[17] L.R.Q., c. E-20.1 (Québec, 1999a).

[18] En ce qui a trait à la DI (et non à la santé mentale ou physique), seulement 65 jeunes de moins de 18 ans, pris en charge par les CRPDI, étaient institutionnalisés au Québec en 1997-98.
[19] Les conclusions de ces deux enquêtes sont discutées dans la section 5.4.

IV.2 Les centres de réadaptation

Les centres de réadaptation existent depuis 1971, mais leur mandat a été révisé en 1991 par la *Loi sur les services de santé et les services sociaux*[20]. Les centres de réadaptation se distinguent maintenant selon les clientèles qu'ils desservent. Comme le syndrome du X fragile peut se manifester initialement par un retard du langage et un retard de développement, et que la déficience intellectuelle n'est généralement documentée qu'une fois l'âge scolaire atteint, deux types de centres de réadaptation peuvent être interpellés par cette clientèle : les Centres de réadaptation pour les personnes présentant une déficience intellectuelle et les Centres de réadaptation pour personnes ayant une déficience physique.

Les Centres de réadaptation pour les personnes présentant une déficience intellectuelle (CRPDI) ont pour mission d'offrir aux personnes présentant une déficience intellectuelle des services d'adaptation, de réadaptation et d'intégration sociale et d'offrir des services d'accompagnement et de support à leur entourage[21]. Ces interventions visent à développer les capacités des personnes ayant une déficience intellectuelle, à accroître leur autonomie, à améliorer leur qualité de vie et à favoriser leur participation et insertion sociale. Les CRPDI doivent procéder à l'évaluation des besoins des personnes et s'assurer que les services soient offerts, soit au centre de réadaptation, soit dans le milieu de vie de la personne, soit par d'autres personnes ou organismes aptes à leur venir en aide. Ils interviennent donc en complémentarité avec les autres organismes[22] susceptibles d'offrir des services, et assurent souvent la coordination des services. À cette fin, ils procèdent ou collaborent[23] à l'élaboration d'un plan de service individualisé qui doit être soumis à une révision régulière pour maintenir l'adéquation des services par rapport aux besoins des personnes. Si plusieurs organismes sont impliqués dans la dispensation des services, chaque organisme assume l'élaboration d'un plan d'intervention et assure les services qui en découlent. En pratique, les services dispensés directement par les CRPDI concernent surtout le soutien à la famille et la stimulation précoce pour les plus jeunes, et, à partir de l'adolescence, l'orientation professionnelle et le soutien à la vie résidentielle (FQCRPDI, 1994).

Les Centres de réadaptation pour personnes ayant une déficience physique (CRPDP) offrent des services aux personnes ayant, de façon significative et persistante, une déficience physique susceptible d'entraîner des limitations fonctionnelles ou des incapacités et de vivre des situations de handicap. Leur clientèle est surtout composée de personnes présentant une déficience motrice, visuelle, auditive, du langage ou de la parole, ou de multiples déficiences. Ne sont pas visées par cette définition les personnes présentant une déficience du langage ou de la parole qui découle d'une déficience intellectuelle ou d'une psychopathologie (autisme, par exemple). Appelés à desservir une clientèle avec des déficiences variées, les CRPDP dispensent généralement une vaste gamme de services, touchant à la fois la rééducation fonctionnelle (orthophonie, ergothérapie, etc.) et l'adaptation/réadaptation sociale. Le plan de services individualisés est élaboré par une équipe multidisciplinaire, pouvant comprendre éducateur spécialisé, travailleur social, orthophoniste, ergothérapeute et psychologue.

---

[20] L.R.Q., c. S-4.2 (Québec, 1999b).

[21] L.R.Q., c. S-4.2, art. 84 (Québec, 1999b).

[22] Il peut s'agir d'autres organismes du réseau de la santé et des services sociaux, de partenaires d'autres réseaux, d'organismes communautaires ou des aidants naturels de la famille.

[23] Selon l'article 103 de la *Loi sur les Services de santé et les services sociaux*, l'établissement qui dispense la majeure partie des services, ou un intervenant désigné après concertation, doit élaborer le plan de services individualisé (PSI) (Québec, 1999b).

Cette distinction en fonction de la nature du handicap peut poser des difficultés d'orientation dans certains cas. Par exemple, le rôle respectif des centres de réadaptation vis-à-vis des jeunes enfants présentant un retard de développement psychomoteur reste confus dans certaines régions. La Fédération québécoise des Centres de réadaptation pour les personnes présentant une déficience intellectuelle (FQCRPDI) et la Fédération de la réadaptation en déficience physique du Québec (FRDPQ) ont publié en 1996 des orientations communes portant sur la réponse aux besoins des personnes présentant à la fois une déficience physique et intellectuelle (FRDPQ et FQCRPDI, 1996). Selon ces orientations, il reviendrait aux établissements de réadaptation en déficience physique de suivre ces enfants tant que des indices sérieux de déficience intellectuelle n'ont pas été décelés, et ce dans le but de ne pas étiqueter trop hâtivement ces enfants. Une fois que les signes de déficience intellectuelle deviennent plus évidents (généralement après 4 ans), les enfants seraient référés vers le CRPDI pour évaluation, et, si nécessaire, le CRPDI prendrait la relève du CRPDP. Cette entente a été mise en pratique dans quelques régions seulement.

En vertu de l'entente conclue entre le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et le ministère de l'Éducation du Québec (MEQ) en 1990, les centres de réadaptation peuvent être amenés à dispenser des services d'orthophonie, psychologie et psycho-éducation en milieu scolaire pour des enfants qui sont déjà inscrits dans leur établissement (MSSS-MEQ, 1990). Ces mesures devaient éviter les dédoublements et assurer la continuité des services auprès des enfants, mais la mise en application de cette entente s'est avérée fort variable d'une région à l'autre. Par ailleurs, il semble que ce sont le plus souvent les centres en déficience physique qui sont impliqués dans l'offre de ces services en milieu scolaire, alors que les CRPDI ont tendance à laisser au milieu scolaire la responsabilité des enfants ayant atteint l'âge scolaire[24].

IV.3 Les autres secteurs impliqués

Parmi les autres secteurs du réseau de la santé et des services sociaux impliqués dans l'offre de services de rééducation ou d'adaptation sociale ou dans la coordination de ces services, il faut mentionner le milieu hospitalier et les Centres locaux de services communautaires (CLSC). En milieu hospitalier, certaines cliniques spécialisées (cliniques du développement, de neurologie pédiatrique, de pédopsychiatrie ou autre) réfèrent les patients vers des services d'orthophonie ou d'ergothérapie au sein de leur institution. Le recours aux services des psychologues se fait habituellement pour compléter le bilan cognitif et fonctionnel.

Dans le cadre de leur mandat général, les CLSC ont une responsabilité à assumer au niveau des soins à domicile et du soutien familial, mais l'organisation des services diffère notablement selon les CLSC. Certains CLSC adoptent pour des clientèles particulières un mode de fonctionnement plus ou moins centralisé. Le personnel, infirmières et travailleurs sociaux, dédiés à ces clientèles particulières sont alors bien identifiés. Tel est parfois le cas pour la clientèle des personnes ayant une déficience intellectuelle, alors qu'ailleurs cette clientèle est moins choyée, parce qu'elle est diluée parmi l'ensemble des personnes requérant des soins à domicile et du soutien familial.

Les services particulièrement importants pour les personnes présentant une déficience intellectuelle et leurs familles sont le répit-gardiennage et le soutien psychosocial. Les travailleurs sociaux ont aussi un rôle important à jouer sur le plan de l'orientation des usagers vers

[24] Pendant toute la période scolaire, ils interviennent relativement peu auprès de ces familles, si ce n'est parfois pour de l'assistance éducative.

d'autres services, ce qui comprend l'offre d'une information complète, une évaluation des besoins, et de l'aide pour l'obtention de services et de support financier. Pour les familles ayant un enfant avec un handicap physique et/ou une déficience intellectuelle, les démarches administratives peuvent être très lourdes, si on songe que, pour chaque demande, la famille doit refaire la preuve de ses besoins, que ce soit pour l'obtention de services à domicile, du transport adapté, pour le répit-dépannage, pour l'hébergement spécialisé ou pour les services de l'OPHQ et des CRPDI. Les supports financiers disponibles incluent le crédit d'impôt, l'allocation familiale spéciale et des allocations diverses, entre autres, pour le répit-gardiennage et pour les frais de transport et d'hébergement lors des consultations spécialisées.

Pour les personnes présentant une déficience intellectuelle, les CLSC constituent la porte d'accès privilégiée vers les CRPDI, puisque leur rôle est identifié dans les mécanismes d'accès à ce service. La référence au CRPDI requiert une évaluation préalable de la personne par le CLSC et une approbation du dossier par l'instance régionale responsable. Ces mécanismes d'accès sont en place depuis le début des années 90 et, bien que la lourdeur administrative du processus soit regrettée par plusieurs intervenants, la collaboration entre les CLSC et les CRPDI semble avoir été favorisée par l'instauration de ces mécanismes (Lamarre, 1998). Enfin, depuis la restructuration des CRPDI, un transfert de professionnels a été effectué, dans quelques régions, vers les CLSC, dont un certain nombre peuvent également assumer l'offre directe de services spécialisés.

Des différences importantes existent dans les services offerts aux personnes présentant une déficience intellectuelle par les CLSC. Ces différences tiennent pour une part aux ressources allouées à cette clientèle, à l'organisation des services, au nombre de professionnels impliqués, à leurs intérêts spécifiques et à leur implication plus ou moins soutenue envers cette clientèle. La nature des collaborations développées entre les différents partenaires[25] dépend essentiellement des personnes en place.

[25] Dans certains cas, les CLSC peuvent également jouer un rôle de liaison entre la famille et le milieu scolaire.

ANNEXE V :

ORGANISATION DES SERVICES ÉDUCATIFS

Annexe V : Organisation des services éducatifs

ANNEXE V : ORGANISATION DES SERVICES ÉDUCATIFS

Cette annexe nous permet de passer en revue, de façon succincte, le contexte législatif régissant l'organisation des services éducatifs, ainsi que les idées et politiques qui ont orienté les changements survenus au cours des dernières décennies, avant de faire le point sur les lieux de scolarisation des élèves handicapés ou en difficulté d'adaptation ou d'apprentissage (EHDAA).

V.1 LE CONTEXTE LÉGISLATIF

En vertu de la *Loi sur l'instruction publique*[26] (LIp), toute personne a droit aux services éducatifs jusqu'à l'âge de 18 ans, ou 21 ans dans le cas d'une personne handicapée au sens de la *Loi assurant l'exercice des droits des personnes handicapées*[27]. Ces services éducatifs, qui sont décrits dans le règlement sur les régimes pédagogiques[28], comprennent les services de l'éducation préscolaire, les services d'enseignement primaire et secondaire, ainsi que des services complémentaires et particuliers. Les services complémentaires comprennent entre autres les services d'orientation scolaire et professionnelle, de psychologie, d'orthophonie, d'orthopédagogie, de psychoéducation et d'éducation spécialisée. Les services particuliers comprennent les services d'enseignement à domicile ou en milieu hospitalier pour les enfants qui sont dans l'impossibilité de fréquenter l'école parce qu'ils doivent recevoir des soins spécialisés de santé ou des services sociaux.

Les commissions scolaires sont tenues, en vertu de l'article 234 de la *Loi sur l'instruction publique*, d'adapter les services éducatifs aux élèves handicapés et aux élèves en difficulté d'apprentissage selon leurs besoins, tout en tenant compte des exigences du régime pédagogique. Après consultation du comité consultatif des services aux élèves handicapés et en difficulté d'adaptation ou d'apprentissage[29] (EHDAA), la commission scolaire doit élaborer et adopter une politique relative à l'organisation des services éducatifs pour les EHDAA. Cette politique doit prévoir à la fois des modalités d'intégration des élèves dans les classes régulières et les services d'appui à cette intégration et des modalités de regroupement des élèves dans des classes ou des écoles spécialisées. Par ailleurs, les modalités d'évaluation des EHDAA et le mode d'élaboration des plans d'intervention doivent y être détaillés.

La responsabilité d'établir le plan d'intervention adapté aux besoins de l'élève revient au directeur de l'école, mais ce plan doit être réalisé avec l'aide de l'élève, de ses parents et du personnel de l'école qui dispense les services à cet élève[30]. Le directeur doit en outre veiller à son évaluation périodique. Pour les enfants handicapés, certaines dérogations au régime pédagogique sont prévues. Des exemptions concernant les

[26] L.R.Q., c. I-13.3, art.1 (Loi 170), adoptée en juillet 1989 et mise à jour en 1999 (Québec, 1999c).
[27] L.R.Q., c. E-20.1 (Loi 9) (Québec, 1999a).
[28] *Règlement sur le Régime pédagogique de l'éducation préscolaire, de l'enseignement primaire et de l'enseignement secondaire*. c. I-13.3, r. D.651-2000, art. 1 à 8 (Québec, 2000).

[29] Selon les articles 185 et 186 de la *Loi sur l'instruction publique*, chaque commission scolaire doit former un comité consultatif des services aux EHDAA, constitué majoritairement de représentants des parents de ces élèves, qui a pour fonction de donner son avis sur la politique d'organisation des services éducatifs pour les EHDAA et sur l'affectation des ressources financières qui y sont consacrées.
[30] Selon le nouvel article 96.14 de la version de la *Loi sur l'instruction publique* en vigueur depuis octobre 1999 (auparavant art. 47).

matières obligatoires et le nombre d'heures consacrées aux services éducatifs sont notamment accordées aux élèves du primaire et du secondaire ayant une déficience intellectuelle profonde et aux élèves du secondaire ayant une déficience intellectuelle moyenne ou sévère. Pour ces élèves, une programmation adaptée permet de se concentrer sur le développement de leurs habiletés dans des domaines comme la communication, la motricité, la socialisation, et l'autonomie fonctionnelle. Le MEQ a développé des programmes éducatifs particuliers pour ces élèves pour le niveau primaire, et plus récemment pour le secondaire. Les programmes pour le secondaire sont à l'essai depuis 1996, mais leur application n'est pas encore généralisée.

En définitive, les commissions scolaires doivent donc offrir des services adaptés aux besoins des EHDAA, mais elles disposent d'une certaine latitude dans le choix des services offerts. En effet, deux modalités différentes sont prévues par la loi, les services intégrés et les services ségrégués. Les commissions scolaires déterminent quels services éducatifs sont offerts dans quelles écoles[31] et elles peuvent conclure des ententes avec d'autres commissions scolaires ou avec des établissements privés pour les élèves avec des besoins spécifiques auxquels elles ne sont pas en mesure de répondre[32].

En pratique, jusqu'à tout dernièrement, les modalités d'organisation privilégiées différaient largement d'une commission scolaire à l'autre, allant de l'offre d'une gamme de services à l'exclusion d'une des deux modalités. La version révisée de la *Loi sur l'instruction publique*, en vigueur depuis octobre 1999, met davantage d'emphase sur l'intégration en classes ordinaires, puisque les commissions scolaires sont tenues d'organiser les services éducatifs pour les personnes qui relèvent de sa compétence et qu'elles ne peuvent conclure d'entente de services que si elles peuvent démontrer qu'elles n'ont pas les moyens nécessaires ou si elles répondent à la demande des parents[33]. De plus, elles sont tenues de consulter les élèves concernés et/ou leurs parents, ainsi que le comité consultatif des services aux EHDAA[34].

V.2 Des orientations et des politiques en matière d'intégration scolaire

La situation actuelle est le résultat d'une évolution considérable[35] depuis le début des années 60, puisque auparavant, très peu d'écoles offraient des services éducatifs pour les enfants handicapés. Avec le rapport Parent (Commission royale d'enquête sur l'enseignement dans la province de Québec, 1963-1966), la responsabilité du système éducatif vis-à-vis de tous les enfants, y compris ceux avec des besoins éducatifs particuliers, était mise de l'avant, et, bien que ce rapport allait favoriser le développement de services spécialisés, l'idée de coller le plus possible à l'éducation régulière, chaque fois que la condition de l'enfant le permet, était déjà énoncée. Le rapport COPEX (Ministère de l'Éducation du Québec, 1976) préconisait la mise en place d'un éventail de services allant de la classe régulière à la classe spéciale, avec une série de mesures de support intermédiaires. Ce système en cascade devait être suffisamment souple pour permettre le flux des élèves d'une modalité à l'autre, les services les plus appropriés devant être déterminés sur la base de bilans fonctionnels. La politique ministérielle de 1978 (Ministère de l'Éducation du Québec, 1978) appuyait une intégration scolaire reposant sur un cheminement scolaire aussi normal que possible, et insistait sur la

[31] Article 236 de la *Loi sur l'instruction publique (Lip)* (Québec, 1999c).
[32] Article 213 de la *Lip* (Québec, 199c).
[33] Article 209 de la *Lip* (Québec, 1999c).
[34] Article 213 de la *Lip* (Québec, 1999c).
[35] Pour une discussion plus détaillée de l'historique des politiques éducatives, les ouvrages suivants peuvent, entre autres, être consultés : Garon (1992), OPHQ (1995), CSE (1996).

double orientation de l'éducation, qui se doit de favoriser à la fois l'apprentissage et l'insertion sociale des enfants. Avec l'adoption de la *Loi sur l'instruction publique* en juillet 1989 et la mise à jour de la politique ministérielle de l'adaptation scolaire de 1992 (Ministère de l'Éducation du Québec, 1992), un virage supplémentaire était amorcé, puisqu'on privilégiait désormais l'adaptation des services aux besoins des enfants plutôt que l'adaptation des élèves aux différents types de services offerts.

Cette évolution s'inscrit bien entendu dans un mouvement plus vaste d'évolution des connaissances[36], des conceptions et des droits. Sur le plan du droit, nous avons déjà mentionné l'adoption par le Québec de la *Charte des droits et libertés de la personne* en 1975, et de la *Loi assurant l'exercice des droits des personnes handicapées* en 1978. Sur le plan des conceptions, ceux du handicap[37], de la déficience intellectuelle[38] et le concept même d'intégration scolaire ont subi des modifications importantes.

Le concept de normalisation[39], qui a vu le jour en Scandinavie, donnera lieu en Amérique du Nord à deux interprétations différentes : le « *mainstreaming* » et l'inclusion[40]. Le courant principal, le *mainstreaming*, correspond à l'offre d'une gamme de services, intégrés et ségrégués, tout en favorisant l'intégration dans la mesure du possible, alors que l'inclusion suppose une intégration plus systématique avec transfert des ressources des services spécialisés vers l'enseignement régulier. Ces divergences se traduisent encore aujourd'hui par la position adoptée par plusieurs groupes de pression[41] , dont certaines associations de parents[42] (l'Association québécoise pour l'insertion sociale, par exemple), qui revendiquent une intégration systématique des enfants handicapés dans l'enseignement régulier. Plusieurs plaintes ont été déposées auprès de la Commission des droits de la personne et de la jeunesse et plusieurs causes ont été déposées et/ou entendues devant les tribunaux, dont la majorité concernent des enfants présentant une déficience intellectuelle. Les arguments des plaignants reposent sur l'atteinte au droit à l'égalité et plus particulièrement sur la discrimination basée sur le handicap en vertu de la *Charte des droits et libertés de la personne* du Québec ou de la *Charte canadienne des droits et libertés*[43].

[36] En matière de connaissances, pensons, entre autres à l'évolution des moyens diagnostiques et de prise en charge, au développement des services spécialisés en rééducation, aux expériences de stimulation précoce, aux innovations en matière d'éducation individualisée et personnalisée.

[37] Avec la classification développée par Wood pour l'OMS en 1980, les conséquences des maladies sont envisagées selon plusieurs axes : les déficiences, l'incapacité et le handicap. Cette distinction introduit le rôle de l'environnement dans la genèse du handicap et débouche sur l'identification des besoins des personnes dans une perspective d'intégration sociale (INSERM, 1990).

[38] L'évolution des conceptions du retard mental ou déficience intellectuelle est résumée dans le manuel de la *American Association on Mental Retardation* (1992). Au départ, la définition était basée exclusivement sur le quotient intellectuel, mais dès 1959 est venue s'y adjoindre la notion de limitations dans le comportement adaptatif. La définition la plus récente précise dix domaines du fonctionnement adaptatif qui peuvent être affectés par la limitation des capacités intellectuelles. Il s'agit donc d'une définition fonctionnelle de la déficience intellectuelle qui tente de cerner les besoins des personnes et le support qu'elles requièrent pour s'acquitter de leurs tâches quotidiennes dans leur environnement personnel et social.

[39] La normalisation vise à offrir des services dans un cadre social aussi normal que possible.

[40] Pour une discussion plus détaillée, voir Doré *et al.*, (1996).

[41] Pour un résumé des positions des divers intervenants scolaires et des groupes de pression, voir les Tableaux 2 (p. 114-15) et 3 (p. 115-16), respectivement, dans Doré *et al.* (1996).

[42] Cette position ne reflète pas l'opinion de l'ensemble des parents. D'après Bouchard *et al.* (1996), les parents les plus favorables à l'intégration en classes régulières sont, au primaire, ceux dont les enfants possèdent une bonne maîtrise des comportements de socialisation et, au secondaire, ceux dont les adolescents sont plus autonomes.

[43] Annexe B de la *Loi de 1982 sur le Canada*, 1982, ch.11(R.U.).

Le débat sur la scolarisation des enfants handicapés n'est donc pas clos. Après l'enthousiasme initial face au projet d'intégration, des difficultés sont apparues dans sa réalisation et des réticences se sont manifestées. Le Conseil supérieur de l'éducation (CSE) résumait en 1996 les obstacles au succès en insistant sur 1) la préparation insuffisante du personnel scolaire, 2) le soutien inadéquat dont disposent les enseignants dans les classes régulières, 3) le mode de financement pour les EHDAA, et sur 4) la planification et surtout l'évaluation déficientes des interventions auprès de ces élèves. Au chapitre des réticences, il faut mentionner les arguments suivants : 1) l'incompatibilité entre la qualité de l'éducation pour tous et l'égalité des chances, 2) l'absence de démonstration rigoureuse d'une supériorité d'un modèle intégré sur le modèle ségrégué ou vice-versa, et 3) la dépendance de la qualité de l'intégration par rapport aux ressources qui y sont consacrées (Conseil supérieur de l'éducation, 1996). Plusieurs auteurs appuient cette dernière constatation, et le CSE va jusqu'à dire que « dans les faits, les conditions de réussite s'avèrent si peu respectées qu'elles mettent le principe même de l'intégration en péril ».

Si le type d'intégration actuellement privilégié correspond à un modèle environnemental[44], reposant essentiellement sur une adaptation de l'environnement des élèves handicapés, les conclusions du CSE penchent en faveur d'un modèle dit anthropologique, centré sur l'interaction entre l'EHDAA et son milieu et requérant une adaptation réciproque. Selon le CSE, l'essentiel est donc « de trouver un équilibre entre la réponse à donner aux besoins de certains élèves et la prise en compte des limites du système scolaire », l'intégration à tout prix n'étant indiquée ni pour tous les enfants, ni dans toutes les circonstances. La politique ministérielle de l'adaptation scolaire a été actualisée en 1999 (Ministère de l'Éducation du Québec, 1999b) pour tenir compte du contexte de la réforme de l'éducation et des modifications apportées à la *Loi sur l'instruction publique*. Si l'intégration scolaire est privilégiée, celle-ci est toutefois clairement conditionnelle à l'existence de bénéfices pour l'élève et à l'absence de contraintes majeures pour son environnement[45].

V.3 Les lieux de scolarisation des EHDAA

Bien que les politiques et les lois des vingt dernières années favorisent l'intégration des EHDAA dans les écoles régulières, il existe toute une gamme de services éducatifs allant des classes régulières aux écoles spéciales. Pour les élèves séjournant à plus de 50 % du temps dans les classes régulières, un support est fourni soit par un soutien à l'élève et à l'enseignante en classe, soit moyennant le séjour de l'élève dans une classe ressource à raison de plusieurs heures par semaine. Le regroupement d'élèves en difficulté dans des classes spéciales au sein des écoles régulières constitue une solution intermédiaire. Ces classes sont soit hétérogènes, soit homogènes par rapport au type d'enfants handicapés ou en difficulté qui y sont accueillis. Enfin les commissions scolaires peuvent faire appel à un certain nombre d'écoles spécialisées, souvent privées mais reconnues par le réseau public. Ces écoles, s'adressant en général à des clientèles spécifiques, accueillent des enfants qui

[44] Voir Conseil supérieur de l'éducation (1996) pour une discussion des modèles conceptuels existants et de leur influence sur les pratiques éducatives dans différents pays.

[45] Selon l'article 235 de la *Loi sur l'instruction publique* (Québec, 1999c), l'intégration dans une classe ordinaire doit être assurée si l'évaluation des capacités et des besoins de l'élève démontre que l'intégration est de nature à faciliter ses apprentissages et son insertion sociale et qu'elle ne constitue pas une contrainte excessive ou ne porte pas atteinte de façon importante aux droits des autres élèves. Par ailleurs, selon l'article 96.14, les commissions scolaires sont maintenant tenues d'effectuer le bilan des capacités et besoins des élèves avant leur classement.

présentent soit de l'autisme, soit des troubles d'apprentissage,

Tableau V.1 : Classification des EHDAA adoptée par le MEQ

ENFANTS HANDICAPÉS	ENFANTS EN DIFFICULTÉ D'ADAPTATION OU D'APPRENTISSAGE
Déficience intellectuelle moyenne à sévère Déficience intellectuelle profonde Déficience motrice (légère / grave) Déficience organique Déficience visuelle Déficience auditive Déficiences multiples Troubles sévères du développement	Difficultés d'apprentissage légères Difficultés d'apprentissage graves Difficultés d'ordre comportemental Déficience intellectuelle légère

soit une déficience intellectuelle, associés ou non à des troubles de comportement.

Pour obtenir une idée générale des lieux de scolarisation des enfants qui présentent un syndrome du X fragile, il a fallu examiner les données du ministère de l'Éducation relatives à la scolarisation des EHDAA et voir à quelles catégories de EHDAA les enfants avec le syndrome du X fragile peuvent être identifiés. La classification des EHDAA adoptée par le réseau de l'éducation établit une première distinction entre élèves en difficulté et élèves handicapés (Tableau V.1). Les élèves présentant une déficience intellectuelle légère sont comptabilisés avec les élèves en difficulté d'adaptation ou d'apprentissage, alors que les élèves ayant une déficience intellectuelle moyenne à sévère ou profonde sont considérés comme des élèves handicapés. Sous déficiences multiples, on retrouve plusieurs catégories correspondant à l'association d'une déficience intellectuelle avec d'autres handicaps ou avec des troubles du comportement.

Les élèves atteints du syndrome du X fragile peuvent en fait être disséminés dans plusieurs des catégories mentionnées ci-dessus. Selon leur âge et leurs symptômes dominants, les enfants atteints du syndrome du X fragile peuvent être catalogués avec les élèves ayant une déficience intellectuelle isolée (légère, moyenne à sévère, et profonde), mais les moins symptomatiques peuvent aussi se retrouver avec les élèves avec difficultés d'adaptation ou d'apprentissage (légères ou sévères). Si les troubles du comportement dominent le tableau clinique, ces enfants se retrouvent sans doute dans la catégorie des difficultés d'ordre comportemental ou dans les déficiences multiples. Enfin, il n'est pas exclu que quelques enfants reçoivent l'étiquette d'autisme (classé dans les troubles sévères du développement), bien qu'habituellement tous les critères diagnostiques pour l'autisme ne soient pas rencontrés.

La classification du ministère de l'Éducation du Québec (MEQ) diffère de celle préconisée par l'Office des personnes handicapées du Québec (OPHQ), selon laquelle les élèves présentant une déficience intellectuelle légère sont considérés comme handicapés. Cette différence risque, selon l'OPHQ (1995) et le Conseil supérieur de l'éducation (1996), de priver un certain nombre de ces élèves des services éducatifs gratuits entre l'âge de 18 et 21 ans, puisque seuls les élèves

reconnus comme handicapés au sens de la *Loi assurant l'exercice des droits des personnes handicapées* bénéficient de ces services jusqu'à 21 ans (Québec, 1999a). Le MEQ agirait ainsi afin de ne pas défavoriser ces élèves par un étiquetage hâtif, étant donné l'imprécision relative des instruments de mesure. Il faut dire que les définitions du MEQ reposent sur le quotient de développement[46] plutôt que sur le quotient intellectuel (en plus des limitations du fonctionnement adaptatif), ce qui rend peut être plus difficile l'identification de retards légers en bas âge.

Si on se fie aux statistiques du MEQ pour les années 1996-97 et 1997-98, environ 1,30 % de la clientèle scolaire du secteur public des niveaux préscolaire, primaire et secondaire présenterait un handicap et environ 11 %[47] des élèves présenteraient des difficultés d'apprentissage et d'adaptation (Ouellet, 1997 ; MEQ politique, 1999). Selon les données pour 1996-97, environ 0,6 % des élèves présenteraient une déficience intellectuelle isolée, dont 58 % auraient une déficience légère, 30 % une déficience moyenne à sévère et 12 % une déficience profonde (Ouellet, 1997). Cependant, approximativement 80 % des élèves pour lesquels les statistiques révèlent une déficience multiple ont également une déficience intellectuelle (CSE, 1996), ce qui porte le taux d'élèves avec une déficience intellectuelle à 1,13 % de l'effectif scolaire total[48] et à 9,25 % des EHDAA (Ouellet, 1997).

Le Conseil supérieur de l'éducation (1996) souligne que ces statistiques, dérivées de la Déclaration des clientèles scolaires, doivent être analysées avec circonspection, étant donné que la déclaration des clientèles scolaires se fait essentiellement à des fins de financement et qu'au-delà d'un certain plafond les bénéfices financiers de déclarer davantage d'EHDAA deviennent négligeables pour les commissions scolaires. Un sous-dénombrement des élèves ayant des besoins particuliers est donc probable dans le secteur public. Ce sous-dénombrement est vraisemblablement plus important pour la déficience intellectuelle légère que pour les formes plus sévères et plus marqués chez les élèves les plus jeunes, la proportion d'EHDAA répertoriés étant plus élevée au niveau secondaire qu'aux niveaux primaire et préscolaire[49].

Pour ce qui est des lieux de scolarisation, les statistiques du secteur public pour 1996-97 pour les enfants avec déficience intellectuelle isolée nous fournissent les indications suivantes (Ouellet, 1997). Au préscolaire, la majorité des enfants avec une déficience intellectuelle légère ou moyenne à sévère sont intégrés dans des classes régulières (78 % et 60 % respectivement[50]), alors que, parmi les enfants avec une déficience intellectuelle profonde, près de 50 % fréquentent une école spécialisée et plus de 20 % sont scolarisés en centre d'accueil, en centre hospitalier ou à domicile. Peu de places sont disponibles dans les écoles spécialisées qui signalent l'existence de listes d'attente au

[46] Le quotient de développement est le ratio entre l'âge de développement et l'âge chronologique.

[47] Les statistiques sur la proportion des élèves ayant des besoins éducatifs particuliers diffère énormément (1 à 17 % en 1990) d'un pays à l'autre en raison de classifications et de modes de dénombrement différents (CSE, 1996).

[48] Cette estimation est très proche des données américaines pour 1993. En effet, selon les statistiques du *US Department of Education*, 1,14 % des enfants de 6 à 17 ans présenteraient un retard mental (cité par Battaglia *et al.*, 1999 et King *et al.*, 1997).

[49] À titre d'exemple, en 1996-1997, la proportion d'élèves avec une déficience intellectuelle isolée était de 2,6 ‰, 5,6 ‰ et 8 ‰ aux niveaux préscolaire, primaire et secondaire respectivement (Ouellet, 1997).

[50] Les données partielles dont nous disposons pour 1997-98 indiquent une progression de l'intégration en classe régulière au préscolaire avec des taux de 83 % et 71 % pour les élèves avec une déficience intellectuelle légère ou moyenne à sévère, mais des taux relativement stables pour les autres niveaux d'enseignement (Ministère de l'Éducation du Québec, 1999b).

préscolaire. Au primaire, plusieurs modalités de scolarisation se côtoient. Les classes régulières accueillent environ un tiers des élèves avec une déficience intellectuelle légère (37 %) ou moyenne à sévère (26 %). La plupart de ces enfants fréquentent cependant une classe spéciale, qui sera en général hétérogène, plus rarement homogène. La proportion d'enfants inscrits dans une école spéciale augmente avec la sévérité de l'atteinte intellectuelle pour dépasser les 50 % chez les enfants présentant une DI profonde. Enfin, environ 5 % des élèves avec une déficience intellectuelle profonde sont scolarisés en centre d'accueil, en centre hospitalier ou à domicile. Au secondaire, la proportion des élèves avec une déficience intellectuelle intégrés en classe régulière ne dépasse guère les 5 % (7,8 %, 3,9 %, et 0,9 % pour les élèves avec une déficience intellectuelle légère, modérée et profonde respectivement) et la majorité des enfants sont inscrits dans des classes spéciales, sauf pour ceux ayant une DI profonde qui fréquentent surtout les écoles spéciales. Très peu d'élèves handicapés sont inscrits en formation professionnelle et le taux de diplomation est faible[51].

Les statistiques rapportées au paragraphe précédent ne tiennent compte que des élèves du secteur public avec une déficience intellectuelle isolée et surestiment probablement dans une certaine mesure le taux d'intégration réel. En effet, l'existence concomitante d'autres déficiences modifie le profil de scolarisation. C'est ainsi, par exemple, qu'au secondaire les élèves avec une déficience intellectuelle moyenne à sévère et une autre déficience sont majoritairement scolarisés dans des écoles spéciales (Ouellet, 1997). Cette tendance est aussi documentée lorsque ce sont des troubles du comportement qui sont associés à la déficience intellectuelle (Conseil supérieur de l'éducation, 1996). Le secteur privé, quant à lui, comporte des établissements n'accueillant pas d'enfants handicapés et d'autres établissements spécifiquement dédiés à cette clientèle. Si on tenait compte de ce secteur, la proportion d'enfants fréquentant des écoles spéciales serait vraisemblablement plus élevée (surtout parmi les élèves avec les déficiences les plus sévères), mais les élèves avec déficience intellectuelle fréquentant le secteur privé ne représenteraient que 2 % environ de tous les élèves avec déficience intellectuelle (Ministère de l'Éducation du Québec, 1999b).

Au-delà du cadre scolaire, l'accessibilité aux services complémentaires a été examinée sous l'angle des ressources humaines œuvrant auprès des EHDAA. Ce personnel comporte des enseignants spécialisés (orthopédagogues), du personnel professionnel en rééducation et en intervention psychosociale, et du personnel de soutien (techniciens en éducation spécialisée, préposés aux élèves handicapés, etc.). L'étude de l'évolution de ce personnel aux niveaux préscolaire et primaire depuis le début des années 90 indique une diminution du nombre d'enseignants spécialisés qui tendent à être remplacés par du personnel de soutien. Par ailleurs, le personnel professionnel est de plus en plus affecté à un nombre croissant d'écoles (Conseil supérieur de l'éducation, 1996). Au secondaire, une enquête comparant le personnel des commissions scolaires intégrant des EHDAA avec celui de l'ensemble des commissions scolaires démontrait aussi une répartition différente des ressources avec moins d'enseignants spécialisés lorsqu'il y a davantage d'intégration et un peu plus de professionnels servant de support auprès des enseignants réguliers (Boucher et Poulin, 1995). La fragmentation des tâches des professionnels y était aussi mise en évidence.

Selon les données fournies par le ministère de l'Éducation du Québec (1999b), les effectifs des

[51] Or, l'intégration au marché du travail, particulièrement problématique en présence de troubles du comportement associés, semble favorisée par la formation professionnelle et la participation à des stages en milieu de travail (Ministère de l'Éducation du Québec, 1999b).

services complémentaires ont connu un accroissement en matière d'équivalents temps complet entre 1990-91 et 1997-98 pour chacune des catégories d'emploi directement impliquées dans les services aux EHDAA. Si cet accroissement est proportionnellement plus marqué pour les techniciens en éducation spécialisée et pour les orthopédagogues, le nombre absolu de techniciens dépasse largement celui des autres professionnels[52]. De plus, le nombre de psychologues, psycho-éducateurs et travailleurs sociaux a régressé au cours de la seconde moitié des années 1990, sans toutefois revenir au niveau de 1990-91. Dans sa politique de l'adaptation scolaire de 1999, le ministère de l'Éducation (1999b) reconnaît que « les compressions budgétaires effectuées dans le domaine de l'éducation ces dernières années ont pu avoir des effets sur les services offerts aux EHDAA, même si les budgets attribués à ces élèves n'étaient pas directement visés par ces compressions ». Dans son plan d'action en matière d'adaptation scolaire, le ministère de l'Éducation (1999a) prévoit augmenter le nombre de ressources professionnelles et de ressources de soutien pédagogique auprès des élèves et des enseignants, notamment en orthopédagogie, psychologie, psycho-éducation et orthophonie. Le Ministère s'y engage également à alléger les formalités administratives pour l'inscription des EHDAA et à revoir les modalités de financement.

Globalement, donc, davantage d'enfants présentant un handicap sont intégrés dans les classes régulières que par le passé, bien que l'intégration des élèves avec une déficience intellectuelle et des déficiences multiples se fasse plus lentement que pour d'autres types de handicap. Le type de scolarité privilégié dépend beaucoup du niveau de scolarité, de la sévérité de l'atteinte et des choix effectués par les commissions scolaires. Il y a en effet des différences régionales très importantes (Garon, 1997). Enfin, quels que soient les lieux de scolarisation, l'accessibilité à des services complémentaires fournis par un personnel qualifié s'avère nécessaire pour répondre aux besoins particuliers des EHDAA (Conseil supérieur de l'éducation, 1996).

[52] À titre indicatif, le nombre provisoire de postes en équivalents temps complet pour 1997-98 se chiffrait à environ 1822 pour les techniciens en éducation spécialisée contre 102, 210, 308, 608, 21 et 10 pour les orthopédagogues, les orthophonistes, les psycho-éducateurs, les psychologues, les travailleurs sociaux et pour les ergothérapeutes respectivement (Ministère de l'Éducation du Québec, 1999b).

ANNEXE VI :

STRATÉGIES DE DIAGNOSTIC ET DÉPISTAGE PROACTIF AUPRÈS DE POPULATIONS À RISQUE ÉLEVÉ

ANNEXE VI : STRATÉGIES DE DIAGNOSTIC ET DÉPISTAGE PROACTIF AUPRÈS DE POPULATIONS À RISQUE ÉLEVÉ

Dans cette annexe, qui se veut un complément à la section 6.1.3, nous passons en revue brièvement l'expérience accumulée dans diverses régions du monde quant au diagnostic et dépistage proactif du syndrome du X fragile. Nous ne reprenons pas l'ensemble des études les plus anciennes portant exclusivement sur le diagnostic du syndrome chez des sujets institutionnalisés pour retard mental. Par contre, nous nous attarderons aux principales études, généralement plus récentes, qui témoignent d'un élargissement des indications, d'un recrutement plus diversifié de la population à risque, de la poursuite d'objectifs cliniques (suivi clinique, conseil génétique) et, pour certaines, de l'abandon des tests cytogénétiques au profit des tests moléculaires. Le but de cette annexe n'est pas de faire un compte rendu exhaustif de ces études ni de discuter en détail de leurs résultats, mais bien de faire état de l'ampleur de cette expérience et de la diversité des approches utilisées.

Le tableau VI.1 décrit un ensemble d'études réalisées dans différents pays européens ciblant des individus présentant soit un retard mental (Gustafson et al., 1986 ; Kähkönen et al., 1987 ; Gabarron et al., 1992), soit des difficultés d'apprentissage (Tranebjaerg et al., 1994). Ces études avaient toutes comme objectif d'établir une prévalence sur une base régionale et étaient encore basées sur les test cytogénétiques. Seule l'étude espagnole (Gabarron et al., 1992) avait aussi des visées de services, assurant le suivi clinique des cas diagnostiqués et le conseil génétique auprès des familles. Le mode de recrutement de la population à risque varie notablement d'une région à l'autre selon la disponibilité de registres (registre d'individus avec retard mental, registre des élèves avec difficultés d'apprentissage) ou de données d'enquête (dépistage du retard mental en milieu scolaire). Au Danemark, le terme de « retard mental » est évité, de sorte que tous les élèves avec des besoins éducatifs particuliers sont considérés comme ayant des « difficultés d'apprentissage », qu'ils aient une déficience intellectuelle ou non (Tranebjaerg et al., 1994).

Le tableau VI.2 résume l'expérience acquise dans trois régions de Grande-Bretagne. L'ensemble de ces études portaient sur des jeunes ayant des difficultés d'apprentissage recrutés dans divers milieux (écoles spéciales (Webb et al., 1986 ; Slaney et al., 1995 ; Youings et al., 2000), écoles régulières (Murray, 1996 ; Youings et al., 2000), et/ou hôpitaux ou résidences pour déficients intellectuels (Webb et al., 1986)). L'identification des enfants avec des besoins éducatifs spéciaux se fait de façon systématique en Grande-Bretagne par des tests de performance académique effectués à l'âge de 7 ans. Il s'agit donc, comme au Danemark, d'une population hétérogène, comportant des enfants avec et sans déficience intellectuelle. Ce dépistage des besoins éducatifs particuliers semble faciliter l'accessibilité de cette population aux services et est propice à étude de la prévalence d'un syndrome comme le X fragile, mais est relativement tardive pour en tirer des bénéfices cliniques. Les études les plus récentes, basées d'emblée sur les tests moléculaires, étaient étroitement liées à l'offre de services aux sujets identifiés et à leurs familles.

Le tableau VI.3 illustre l'expérience américaine. Les deux études les plus anciennes (Nolin et al., 1991, 1992 ; Hagerman et al., 1988) portaient sur des enfants et adultes avec RM, alors que les études plus récentes (Hagerman et al., 1994b ; Meadows et al., 1996 ; Crawford et al., 1999) ciblaient des enfants avec des besoins éducatifs spéciaux. Le programme new-yorkais et le second projet au Colorado (Nolin et al., 1991,

1992; Hagerman et al., 1994b) reposaient sur une présélection sur la base de critères physiques et/ou comportementaux. L'étude de Hagerman et al. (1994b) est particulière en ce qu'elle tente de démontrer la faisabilité d'une présélection effectuée par les éducateurs spécialisés avec référence subséquente vers une clinique spécialisée. À ce titre, ce projet peut être vu comme une amélioration du processus de référence et donc comme une extension de la pratique clinique actuelle du diagnostic plutôt que comme une stratégie proactive de diagnostic et dépistage. Cependant, l'implication de l'équipe de recherche au sein des écoles semble importante, la validité des critères de sélection doit encore être démontrée (seul un rapport préliminaire est publié), et la marche entre la faisabilité du projet pilote et celle de l'implantation d'un programme qui s'en inspirerait nous apparaît fort haute.

Enfin, le Tableau VI.4 résume quelques caractéristiques des deux programmes de diagnostic et de dépistage les plus exhaustifs rapportés à date. Il s'agit de deux programmes régionaux visant le diagnostic des sujets atteints ainsi que le dépistage familial en cascade dont l'acceptabilité et l'impact font l'objet d'une évaluation concomitante.

En Australie, un projet pilote initié en 1984 dans la région de Sydney s'est transformé dès 1986 en un programme de diagnostic et dépistage couvrant toute la province du New South Wales[53] (Turner et al., 1986). Initialement, tous les individus avec retard mental sans étiologie connue et recevant des services en institution, centre de jour ou atelier protégé ont été ciblés, ainsi que les enfants avec retard mental dans les écoles et classes spéciales. Quand le programme est devenu régional, une présélection sur la base d'un examen clinique a été instaurée afin de réduire le nombre de tests effectués. En 1989, le programme est entré dans sa phase de maintenance et ce sont alors les enfants avec retard mental ou retard de développement qui ont été visés à leur entrée au primaire (Turner, 1992). En 1994, devant la tendance à l'intégration des enfants avec une déficience intellectuelle dans les écoles régulières, le dépistage s'est poursuivi auprès des garçons avec retard mental débutant leur secondaire. Comme les tests ont été effectués par cytogénétique au départ, les estimations de prévalence ont dû être révisées à la baisse à la suite d'une réévaluation des résultats au moyen des tests moléculaires (Turner et al., 1997) (voir section 1.2). Le conseil génétique aux familles et l'offre du dépistage familial en cascade ont d'emblée fait partie du projet et l'acceptabilité de cette approche, ainsi que l'impact du conseil génétique sur les décisions reproductives (voir section 6.2.1), ont fait l'objet d'une évaluation approfondie (Turner et al., 1997 ; Robinson et al., 1996).

Aux Pays-Bas, un programme régional de diagnostic et dépistage a été instauré dans le sud-ouest du pays en 1992 (de Vries et al., 1997, 1998d). Les adultes et enfants avec retard mental sans étiologie connue séjournant en institution ou fréquentant des écoles spéciales ont été examinés pour effectuer une présélection, avant de proposer le test moléculaire aux sujets les plus à risque. L'offre du conseil génétique faisait partie intégrante du programme, mais le dépistage familial en cascade est beaucoup moins avancé qu'en Australie, étant donné que le programme est beaucoup plus récent (voir section 6.2.1). L'acceptabilité du programme a aussi été étudiée par une enquête auprès des familles participantes et non-participantes.

[53] La population du New South Wales compte approximativement 6,5 millions d'individus.

Tableau VI.1 : Expérience de diagnostic et dépistage proactif acquise dans divers pays européens

SÉLECTION DE LA POPULATION	CRITÈRES D'INCLUSION	MÉTHODE (N/N)_	STATUT	FINALITÉ
SUÈDE	***Gustafson et al., 1986***			
RM d'après les registres de RM et de décès et d'après les dossiers pédiatriques	Cohorte 1959-1970 ; étiologie RM inconnue	Cytogénétique (12 / 89)	Projet de recherche	Établir la prévalence régionale
FINLANDE	***Kähkönen et al., 1987***			
RM d'après une enquête de 1985 pour le dépistage du RM dans les écoles régulières	11-15 ans ; étiologie du RM inconnue	Cytogénétique (6 / 111)	Projet de recherche	Établir la prévalence régionale
ESPAGNE	***Gabarron et al., 1992***			
RM chez les élèves d'écoles spéciales et les adultes fréquentant des ateliers protégés	_ ; 1-40 ans ; étiologie du RM inconnue	Cytogénétique (22 / 223)	Projet de recherche + suivi clinique	Établir la prévalence régionale ; conseil génétique aux familles
DANEMARK	***Tranebjaerg et al., 1994***			
Difficultés d'apprentissage d'après registre d'élèves dans écoles spéciales et régulières	8-10 ans	Cytogénétique (0 / 102)	Projet de recherche	Établir la prévalence régionale

RM : retard mental

[1] n/N = nombre de sujets identifiés (FM + PM si test moléculaire) par rapport au nombre de sujets testés. Selon les critères d'exclusion, le nombre de sujets identifiés peut comprendre ou non des sujets déjà connus. Ces chiffres ne sont donc pas nécessairement ceux ayant servi au calcul de la prévalence du syndrome.

Tableau VI.2 : Expérience de diagnostic et dépistage proactif acquise dans diverses régions de Grande-Bretagne

SÉLECTION DE LA POPULATION	CRITÈRES D'INCLUSION	MÉTHODE (N/N)_	STATUT	FINALITÉ
COVENTRY	***Webb et al., 1986 ; Morton et al., 1997***			
Enfants dans écoles spéciales + hôpitaux et résidences pour RM	4-16 ans ; étiologie du RM inconnue	Cytogénétique (29 / 347) 2. Contrôle des positifs < moléculaire (7 / 24)	Projet de recherche	Établir la prévalence régionale
WESSEX	***Jacobs et al., 1993 ; Murray et al., 1996 ; Youings et al., 2000***			
Élèves avec besoins éducatifs spéciaux	5-18 ans ; étiologie du RM inconnue	Moléculaire (4+0 / 254)	Projet pilote +suivi clinique	Évaluation du test et de la faisabilité du programme ; recherche ; conseil génétique aux familles
Élèves avec difficultés d'apprentissage dans écoles régulières	Garçons ; 5-18 ans ; étiologie du RM inconnue	Moléculaire (5+1 / 1013)	Programme de dépistage	Recherche et service clinique ; établir la prévalence régionale
Élèves avec besoins éducatifs spéciaux	Garçons ; 5-18 ans ; étiologie du RM inconnue	Moléculaire (20+2 / 3738)	Programme de dépistage	Recherche et service clinique ; établir prévalence régionale
OXFORDSHIRE	***Slaney et al., 1995***			
Élèves avec difficultés d'apprentissage dans écoles spéciales	3-18 ans ; étiologie du RM inconnue	Moléculaire (4 / 154)	Projet de recherche + suivi clinique	Établir la prévalence régionale ; conseil génétique aux familles

[1] n/N = nombre de sujets identifiés (FM + PM si test moléculaire) par rapport au nombre de sujets testés. Selon les critères d'exclusion, le nombre de sujets identifiés peut comprendre ou non des sujets déjà connus. Ces chiffres ne sont donc pas nécessairement ceux ayant servi au calcul de la prévalence du syndrome.

Tableau VI.3 : Expérience de diagnostic et dépistage proactif acquise dans diverses régions des États-Unis

SÉLECTION DE LA POPULATION	CRITÈRES D'INCLUSION	MÉTHODE (N/N)_	STATUT	FINALITÉ
NEW YORK STATE ***Nolin et al., 1991, 1992***				
_ avec RM recevant services institutionnels ou résidentiels	13-81 ans ; étiologie du RM inconnue ; présélection d'après examen physique ; parenté _ ;	Cytogénétique (43 / 489)	Programme régional	Dépistage des sujets atteints et conseil génétique aux familles
COLORADO ***Hagerman et al., 1988, 1994b***				
Personnes avec RM en institution	4-69 ans ; étiologie RM inconnue	Cytogénétique (11 / 440)	Projet de recherche	Établir la fréquence en institution
Élèves avec besoins éducatifs spéciaux dans écoles régulières	2-18 ans ; présélection par éducateurs spécialisés	Moléculaire (4+1 / 439)	Projet pilote + suivi clinique	Évaluation des outils et de la faisabilité du programme ; conseil génétique aux familles
GEORGIA ***Meadows et al., 1996 ; Crawford et al., 1999***				
Élèves avec besoins éducatifs spéciaux dans classes spéciales	7-10 ans	Moléculaire (2+4 / 1279)	Projet de recherche	Établir la fréquence parmi élèves avec besoins éducatifs spéciaux
Élèves avec besoins éducatifs spéciaux dans classes spéciales	7-10 ans	Moléculaire (5+2 / 2873)	Projet de recherche	Établir la prévalence régionale

1. n/N = nombre de sujets identifiés (FM + PM si test moléculaire) par rapport au nombre de sujets testés. Selon les critères d'exclusion, le nombre de sujets identifiés peut comprendre ou non des sujets déjà connus. Ces chiffres ne sont donc pas nécessairement ceux ayant servi au calcul de la prévalence du syndrome.

Tableau VI.4 : Expérience de diagnostic et dépistage proactif acquise en Australie et aux Pays-Bas

SÉLECTION DE LA POPULATION	CRITÈRES D'INCLUSION	MÉTHODE (N/N)_	STATUT	FINALITÉ
AUSTRALIE	***Turner et al., 1986, 1992, 1997***			
RM chez adultes en institutions, ateliers ou centres de jour ; enfants dans écoles et classes spéciales	Étiologie du RM inconnue ;	Cytogénétique (40 / 921)	Projet pilote	Établir la prévalence régionale ; dépistage des sujets atteints et conseil génétique aux familles
RM chez adultes en institutions, ateliers ou centres de jour ; enfants dans écoles et classes spéciales ; + RM lors d'admission au primaire dans écoles et classes spéciales	Étiologie du RM inconnue ; présélection par examen clinique	Cytogénétique (253 / 3862)	Programme régional	Dépistage des sujets atteints et conseil génétique aux familles ; évaluation de l'acceptabilité du programme et de l'impact sur les décisions reproductives
RM lors d'admission au secondaire dans écoles régulières	Étiologie du RM inconnue ; présélection par examen clinique	Moléculaire (245 / ?)	Programme régional	Vérifier la prévalence ; dépistage des sujets atteints et conseil génétique aux familles ; évaluation de l'acceptabilité du programme et de l'impact sur les décisions reproductives
HOLLANDE	***de Vries, 1997 et al., 1998d***			
RM dans institutions et écoles spéciales	4-89 ans ; étiologie RM inconnue ; présélection par examen clinique	Moléculaire (11+0 /1531)	Programme régional	Établir la prévalence régionale ; évaluation de la faisabilité et de l'acceptabilité du programme ; conseil génétique aux familles

[1] n/N = nombre de sujets identifiés (FM + PM si test moléculaire) par rapport au nombre de sujets testés. Selon les critères d'exclusion, le nombre de sujets identifiés peut comprendre ou non des sujets déjà connus. Ces chiffres ne sont donc pas nécessairement ceux ayant servi au calcul de la prévalence du syndrome

RÉFÉRENCES

1. Abbeduto L, Hagerman RJ. Language and communication in fragile X syndrome. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 1997; 3(4):313-22.

2. Abd El-Aleem A, Böhm I, Temtamy S, El-Awady M, Awadalla M, Schmidtke J, Stuhrmann M. Direct molecular analysis of the fragile X syndrome in a sample of Egyptian and German patients using non-radioactive PCR and Southern blot followed by chemiluminescent detection. Hum Genet 1995;96:577-84.

3. Advisory committee on genetic testing (ACGT). Code of practice and guidance on human genetic testing services supplied direct to the public. London : Health Departments of the United Kingdom, 1997.

4. Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, Holden JJA, Yang KT, Lee C, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure : the International Collaborative POF in Fragile X Study - Preliminary data. Am J Med Genet 1999;83(4):322-5.

5. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Health supervision for children with fragile X syndrome. Pediatrics 1996;98(2):297-300.

6. American Association on Mental Retardation. Mental retardation: definition, classification, and systems of supports (9e édition). Washington: American Association on Mental Retardation, 1992. 180 p.

7. American College of Medical Genetics, Laboratory Practice Committee. Standards and guidelines for clinical genetics laboratories. Disponible : URL: http:// www.faseb.org/genetics/acmg/stds, 1993, mis à jour en 1999.

8. American College of Medical Genetics, Policy statement. Fragile X syndrome: diagnostic and carrier testing. Am J Med Genet 1994;53:380-1.

9. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Committee on Genetics. ACOG – Committee opinion (october 1995). Fragile X syndrome. Int J Gynaecol Obstet 1996;52(2):209-10.

10. American Society of Human Genetics (ASHG), Social Issues Subcommittee on Familial Disclosure. Professional disclosure of familial genetic information. Am J Hum Genet 1998;62(2):474-83.

11. American Society of Human Genetics / American College of Medical Geneticists (ASHG/ACMG). Ethical, legal and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. Am J Hum Genet 1995;57:1233-41.

12. Andrews LB, Fullarton JE, Holtzman NA, Motulsky AG (rédacteurs). Assessing genetic risks: mplications for health and social policy. Washington (DC): National Academy Press;1994. 323 p.

13. Applied Biosystems. Fragile X size polymorphism assay for the rapid detection and cost-effective analysis of FRAXA alleles. Product Bulletin. Disponible: URL: http://www.appliedbiosystems.com/molecularbiology/md/frax_a.pdf, 2000.

14. Arvio M, Peippo M, Simola KOJ. Applicability of a checklist for clinical

screening of the fragile X syndrome. Clin Genet 1997;52(4):211-5.

15. Ashley-Koch AE, Robinson H, Glicksman AE, Nolin SL, Schwartz CE, Brown WT, et al. Examination of factors associated with instability of the FMR1 CGG repeat. Am J Hum Genet 1998;63(3):776-85.

16. Azofeifa J, Waldherr R, Cremer M. X-chromosome methylation ratios as indicators of chromosomal activity : evidence of intraindividual divergencies among tissues of different embryonal origin. Hum Genet 1996;97:330-3.

17. Bailey DB Jr, Nelson D. The nature and consequences of fragile X syndrome. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 1995;1:238-44.

18. Bailey DB Jr, Hatton DD, Skinner M. Early developmental trajectories of males with fragile X syndrome. Am J Ment Retard 1998;103(1):29-39.

19. Bailey DB Jr, Skinner M, Hatton DD, Roberts J. Family experiences and factors associated with the diagnosis of fragile X syndrome. J Dev Behav Pediatr 2000; 21(5):315-21.

20. Barnicoat A. Screening for fragile X syndrome : a model for genetic disorders ? The merits of screening should be considered separately for each disorder (editorial). BMJ 1997;315:1174-5.

21. Barnicoat AJ, Docherty Z, Bobrow M. Where have all the fragile X boys gone ? Dev Med Child Neurol 1993;35:532-9.

22. Baroff GS. General learning disorder: A new designation for mental retardation. Ment Retard 1999;37(1):68-70.

23. Battaglia A, Bianchini E, Carey JC. Diagnostic yield of the comprehensive assessment of developmental delay/mental retardation in an institute of child neuropsychiatry. Am J Med Genet 1999; 82(1):60-6.

24. Baumgardner TL, Green KE, Reiss AL. A behavioral neurogenetics approach to developmental disabilities: gene-brain-behavior associations. Curr Opin Neurol 1994;7:172-8.

25. Beaupré P, Goupil G, Boudreault P, Aubin M, Bouchard JM, Horth R, Mainguy E. Le cheminement scolaire en classe ordinaire d'élèves du primaire ayant une déficience intellectuelle moyenne. Revue francophone de la déficience intellectuelle 1995;6(1):5-21.

26. Bell MV, Hirst MC, Nakahori Y, Mackinnon RN, Roche A, Flint TJ, et al. Physical mapping across the fragile X: hypermethylation and clinical expression of the fragile X sundrome. Cell 1991;64(4):861-66.

27. Bennetto L, Pennington BF. The neuropsychology of the fragile X syndrome. In: Hagerman RJ, Cronister A (rédacteurs). Fragile X syndrome: diagnosis, treatment, and research (2e édition). Baltimore et London, The John Hopkins University Press; 1996. p. 210-50.

28. Berry C. Screening for fragile X (letter). J Med Screen 1997;4:247.

29. Billings P, Hubbard R. Fragile X testing : who benefits ? Genewatch 1994;9(3-4): 1-3.

30. Billings P, Kohn M, Cuevas M. Discrimination as a consequence of

genetic testing. Am J Hum Genet 1992;50:476-82.

31. Bonthron D, Strain L. Population screening for fragile-X syndrome (letter). Lancet 1993;341(8847):769-70.

32. Bouchard C, Dumont M, Blanchard D. Où est Phil, comment se porte-t-il et pourquoi? Une étude sur l'intégration sociale et sur le bien-être des personnes présentant une déficience intellectuelle. Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux, 1996. 94 p.

33. Bouchard JP, Pelchat D. Déficiences, incapacités et handicaps : processus d'adaptation et qualité de vie de la famille. Montréal, 1994. 169 p.

34. Boucher LP, Poulin JR. La situation de l'intégration des élèves ayant une déficience intellectuelle au secondaire. Revue francophone de la déficience intellectuelle. 1995;6(2):151-79.

35. Bridge PJ. The calculation of genetic risks: worked examples in DNA diagnostics. Baltimore: The John Hopkins University Press;1994.

36. Bridge PJ, Dimnik LS, Chernos JE, Wages J, Bloch W, McLeod DR. Transmission of a fragile X full mutation from a premutation male to his daughters (résumé). Genet Med 1999;1(2):49.

37. Brown CA, Brasington CK, Grass FS. Paternal transmission of a full mutation in the FMR1 gene : Identification of paternal CGG repeat sizes in multiple tissues (résumé 1947). Am J Hum Genet 1995; 57(4):A335.

38. Brown NM, Friez MJ, Longshore JW, Stenzel TT. Evaluation of an automated commercially available PCR kit for determination of fragile X (FRAXA) normal, gray-zone and premutation allele sizes (résumé 1348). Am J Hum Genet 2000; 67(4 Suppl 2):247.

39. Brown WT. The molecular biology of the fragile X mutation. In : Hagerman RJ, Cronister A (rédacteurs). Fragile X syndrome : diagnosis, treatment, and Research (2e édition). Baltimore et London, The John Hopkins University Press;1996. p. 88-113.

40. Brown WT, Houck GE, Jeziorowska A, Levinson FN, Ding X, Dobkin C, et al. Rapid fragile X carrier screening and prenatal diagnosis using a nonradioactive PCR test. JAMA 1993;270(13):1569-75.

41. Brown WT, Nolin S, Houck G, Ding X, Glicksman A, Li SY, et al. Prenatal diagnosis and carrier screening for fragile X by PCR. Am J Med Genet 1996; 64:191-5.

42. Bundey S, Norman E. Population screening for fragile-X syndrome (lettre). Lancet 1993;341(8847):770.

43. Butler MG, Mangrum T, Gupta R, Singh DN. A 15-item checklist for screening mentally retarded males for the fragile X syndrome. Clin Genet 1991;39:347-54.

44. Cao J, Tarleton J, Barberio D, Davidow LS. A simple fragile X PCR assay with 7-deazaguanine-substituted DNA visualised by ethidium bromide. Mol Cell Probes 1994;8:177-80.

45. Carmichael B, Pembrey M, Turner G, Barnicoat A. Diagnosis of fragile-X syndrome : the experiences of parents. J Intellect Disabil Res 1999;43(1):47-53.

Références

46. Castellví-Bel S, Milà M, Soler A, Carrió A, Sánchez A, Villa M, et al. Prenatal diagnosis of fragile X syndrome: $(CGG)_n$ expansion and methylation of chorionic villus samples. Prenat Diagn 1995;15:801-7.

47. Caulfield TA, James PA, Robertson GB (rédacteurs). Professional norms in the practice of human genetics. Health Law J 1995;3 (Édition spéciale). 328 p.

48. Chong SS, Eichler EE, Nelson DL, Hughes MR. Robust amplification and ethidium-visible detection of the fragile X syndrome CGG repeat using Pfu polymerase. Am J Med Genet 1994;51:522-6.

49. Cohen IL. A theoretical analysis of the role of hyperarousal in the learning and behavior of fragile X males. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 1995;1(4):286-91.

50. Cohen J, Loesch DZ. Fragile X syndrome : Do professionals know about it ? Med J Aust 1999;170(12):624.

51. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Avis No 46, Génétique et médecine : de la prédiction à la prévention. Cahiers du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE), 1996;6:3-39.

52. Commissaire à la protection de la vie privée du Canada. Le dépistage génétique et la vie privée. Ottawa : Commissaire à la protection de la vie privée du Canada;1992.

53. Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction. Un virage à prendre en douceur. Ottawa : Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction, 1993.

54. Conseil supérieur de l'éducation. L'intégration scolaire des élèves handicapés et en difficulté. Sainte-Foy : Conseil supérieur de l'éducation, 1996. 124 p.

55. Conway GS, Payne NN, Webb J, Murray A, Jacobs PA. Fragile X premutation screening in women with premature ovarian failure. Human Reprod 1998;13(5):1184-7.

56. Cooley WC. Responding to the developmental consequences of genetic conditions : the importance of pediatric primary care. Am J Med Genet 1999;89(2):75-80.

57. Cossée M, Moutou C, Biancalana V, Bouix JC, Plessis G, Delobel B, et al. Le syndrome X fragile est encore méconnu : efficacité du diagnostic moléculaire chez les proposants avec retard mental. Arch Pédiatr 1997;4:227-36.

58. Crawford DC, Meadows KL, Newman JL, Taft LF, Pettay DL, Gold LB, et al. Prevalence and phenotype consequence of FRAXA and FRAXE alleles in a large, ethnically diverse, special education-needs population. Am J Hum Genet 1999; 64(2):495-507.

59. Cronister A. Genetic Counseling. In : Hagerman RJ, Cronister A (rédacteurs). Fragile X syndrome : diagnosis, treatment, and research. Baltimore et London : The John Hopkins University Press;1996 (2e édition):251-82.

60. Cronister A, Schreiner R, Wittenberger M, Amiri K, Harris K, Hagerman RJ. Heterozygous fragile X females:

historical, physical, cognitive, and cytogenetic features. Am J Med Genet 1991;38:269-74.

61. Cronister Silverman A, McConkie-Rosell A, Staley L, Schwabe S. Genetic counseling issues. In: Hagerman RG, McKenzie P (rédacteurs). 1992 International Fragile X Conference Proceedings. Dillon, Colorado : Spectra Publishing Co.;1992:p. 315-8.

62. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, et al. Evaluation of mental retardation : recommendations of a consensus conference (ACMG). Am J Med Genet 1997; 72(4):468-77.

63. Curtis G, Dennis N, MacPherson J. The impact of genetic counselling on females in fragile X families. J Med Genet 1994; 31:950-2.

64. Dallaire L. Enquête sur l'accueil à l'enfant handicapé. Sillery: Conseil des affaires sociales et de la famille ; 1984.

65. Das S, Kubota T, Song M, Daniel R, Berry-Kravis EM, Popovich B, et al. Methylation analysis of the fragile X syndrome by PCR (abstract). Am J Hum Genet 1997;61(4):A330.

66. Dawson AJ, Chodirker BN, Chudley AE. Frequency of FMR1 premutations in a consecutive newborn population by PCR screening of Guthrie blood spots. Biochemical and molecular medicine 1995; 56:63-9.

67. De Boulle K, Verkerk AJMH, Reyniers E, Vits L, Hendrickx J, Van Roy B, et al. A point mutation in the FMR-1 gene associated with fragile X mental retardation. Nat Genet 1993;3:31-5.

68. de Graaff E, Rouillard P, Willems PJ, Smits APT, Rousseau F, Oostra BA. Hotspots for deletions in the CGG repeat region of FMR1 in fragile X patients. Hum Mol Genet 1995;4(1):45-9.

69. de Vries BBA, Wiegers AM, de Graaf E, Verkerk AJMH, Van Hemel JO, Halley DJJ, et al. Mental status and fragile X expression in relation to FMR-1 gene mutation. Eur J Hum Genet 1993;1:72-9.

70. de Vries BBA, Wiegers AM, Smits APT, Mohkamsing S, Duivenvoorden HJ, Fryns J P, et al. Mental status of females with an FMR1 gene full mutation. Am J Hum Genet 1996;58:1025-32.

71. de Vries BBA, van den Ouweland AMW, Mohkamsing S, Duivenvoorden HJ, Mol E, Gelsema K, et al. Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded : an epidemiological and psychological survey. Am J Hum Genet 1997;61(3):660-7.

72. de Vries BBA, Duivenvoorden HJ, Tibben A, Niermeijer MF. Een grootschalig diagnostisch programma voor het fragiele-X-syndroom onder erstandelijk gehandicapten II. Implicaties voor ouders en familie. Ned Tijdschr Geneeskd 1998a; 142(29):1672-5

73. de Vries BBA, Halley DJJ, Oostra BA, Niermeijer MF. The fragile X syndrome. J Med Genet 1998b;35(7):579-89.

74. de Vries BBA, Mohkamsing S, van den Ouweland AMW, Halley DJJ, Niermeijer MF, Oostra BA, Willemsen R. Screening with the FMR1 protein test among mentally retarded males. Hum Genet 1998c; 103(4):520-2.

Références

75. de Vries BBA, van den Ouweland AMW, Mohkamsing S, Sandkuijl LA, Oostra BA, Niermeijer MF. Een grootschalig diagnostisch programma voor het fragiele-X-syndroom onder verstandelijk gehandicapten I. Een epidemiologisch onderzoek. Ned Tijdschr Geneeskd 1998d; 142(29) 1666-71.

76. de Vries BBA, Mohkamsing S, van den Ouweland AMW, Mol E, Gelsema K, van Rijn M, et al. Screening for the fragile X syndrome among the mentally retarded : a clinical study. J Med Genet 1999a; 36(6): 467-70.

77. de Vries BBA, van den Boer-van den Berg HMA, Niermeijer MF, Tibben A. Dilemmas in counselling females with the fragile X syndrome. J Med Genet 1999b; 36(2):167-70.

78. Devys D, Lutz Y, Rouyer N, Bellocq JP, Mandel JL. The FMR-1 protein is cytoplasmic, most abundant in neurons and appears normal in carriers of the fragile X premutation. Nat Genet 1993;4(4):335-40.

79. Dewald GW, Buckley DD, Spurbeck JL, Jalal SM. Cytogenetic guidelines for fragile X studies tested in routine practice. Am J Med Genet 1992;44:816-21.

80. Doré R, Wagner S, Brunet JP. Réussir l'intégration scolaire. La déficience intellectuelle. Montréal : Les éditions Logiques;1996. 256 p.

81. Dorn M. Genetic discrimination in fragile X syndrome. 4th International Fragile X Conference, Albuquerque, National Fragile X Foundation;1994.

82. Dykens EM. Adaptative behavior in males with fragile X syndrome. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 1995;1(4):281-85.

83. Dykens EM, Hodapp RM, Ort SI, Leckman JF. Trajectory of adaptative behavior in males with fragile X syndrome. J Autism Dev Disord 1993;23(1):135-45.

84. Eichler EE, Richards S, Gibbs RA, Nelson DL. Fine structure of the human FMR1 gene. Hum Mol Genet 1993;2:1147-53.

85. Eichler EE, Holden JJA, Popovich BW, Reiss AL, Snow K, Thibodeau SN, et al. Length of uninterrupted CGG repeats determines instability in FMR1 gene. Nat Genet 1994;8:88-94.

86. Eichler EE, Nelson DL. The FRAXA fragile site and fragile X syndrome. In : Rubinsztein DC, Hayden MR. Analysis of triplet repeat disorders. Oxford: Bios Scientific Publishers;1998. p. 13-50.

87. Erster SM, Brown WT, Goonewardena P, Dobkin CS, Jenkins EC, Pergolizzi RG. Polymerase chain reaction analysis of fragile X mutations. Hum Genet 1992; 90:55-61.

88. Falik-Zaccai TC, Shachak E, Borochowitz Z, Magal N, Zatz S, Shochat M et al. Fragile X syndrome : Population carrier screening and implication for prenatal diagnosis (résumé). Am J Hum Genet 1999;65(4):A214.

89. Fédération québécoise des centres de réadaptation pour les personnes présentant une déficience intellectuelle (FQCRPDI). Rôle et orientations des CRPDI: une perspective écosystémique. Montréal : FQCRDPI, 1994. 58 p.

Références

90. Fédération de la réadaptation en déficience physique du Québec et Fédération québécoise des centres de réadaptation pour les personnes présentant une déficience intellectuelle. La réponse au besoins des personnes ayant des déficiences physique et intellectuelle : des orientations pour une intervention en réseau. Montréal : FRDPQ et FQCRDPDI, 1996. 26 p.

91. Feingold J. Du mauvais usage des tests génétiques par les compagnies d'assurances. Rev épidémiol santé publique 1999; 47(2):190-91.

92. Feinstein C, Reiss AL. Autism : the point of view from fragile X studies. J Autism Dev Disord 1998;28(5):393-405.

93. Feldman EJ. The recognition and investigation of X-linked learning disability syndromes. J Intellect Disabil Res 1996; 40(5):400-11

94. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH, Dawson G, et al. Practice parameter : screening and diagnosis of autism. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology 2000; 55(4):468-79.

95. Fisch GS, Cohen IL, Jenkins EC, Brown WT. Screening developmentally disabled male populations for fragile X: the effect of sample size. Am J Med Genet 1988; 30:655-63.

96. Fisch GS, Snow K, Thibodeau SN, Chalifoux M, Holden JJA, Nelson DL, et al. The fragile X premutation in carriers and its effect on mutation size in offspring. Am J Hum Genet 1995;56:1147-55.

97. Fisch GS, Carpenter N, Maddalena A, Tarleton J, Julien-Inalsingh C, Holden JJA. Rater reliability of fragile X mutation size estimates : a multilaboratory analysis. Am J Med Genet 1996a;64:319-22.

98. Fisch GS, Simensen R, Tarleton J, Chalifoux M, Holden JJA, Carpenter N, et al. Longitudinal study of cognitive abilities and adaptive behavior levels in fragile X males: a prospective multicenter analysis. Am J Med Genet 1996b;64:356-61.

99. Fisch GS, Holden JJA, Chalifoux M, Carpenter NJ, Howard-Peebles PN, Maddalena A, et al. Natural history of cognitive and adaptative behavior in young fragile X males and females: a 6-year prospective multicenter a study (résumé). Am J Hum Genet 1997;61(4):A6.

100. Flint J. Behavioral phenotypes: conceptual and methodological issues. Am J Med Genet 1998;81(3):235-40.

101. Forestier F, Schorderet DF (coordonnateurs). Diagnostics prénatals et biologie moléculaire. Paris : Tec & Dec Lavoisier, Éditions Médicales Internationales;1997.

102. Freund LS, Peebles CD, Aylward E, Reiss AL. Preliminary report on cognitive and adaptive behaviors of preschool-aged males with fragile X. Dev Brain Dysfunct 1995;8:242-51.

103. Fryns JP. Screening for the fragile X syndrome: the necessity of international guidelines for molecular genetics predictive testing in general. Genet Couns 1995;6(4):293-6.

Références

104. Fu YH, Kuhl DPA, Pizzuti A, Pieretti M, Sutcliffe JS, Richards S, et al. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability : resolution of the Sherman paradox. Cell 1991;67:1047-58.

105. Gabarron J, Lopez I, Glover G, Carbonell P. Fragile X screening program in a Spanish region. Am J Med Genet 1992; 43:333-8.

106. Ganiats TG. Justifying prenatal screening and genetic amniocentesis programs by cost-effectiveness analyses: a re-evaluation. Med Decis Making 1996; 16(1):45-50.

107. Garciá Arocena D, de Diego Y, Oostra BA, Willemsen R, Mirta Rodriguez M. A fragile X case with an amplification/deletion mosaic pattern. Hum Genet 2000;106(3):366-9.

108. Garon M. L'intégration à la classe ordinaire des élèves qui présentent une déficience intellectuelle : Portrait selon les régions et selon les commissions scolaires. Document de travail. Québec: Commission des droits de la personne et des droits de la jeunesse, 1997. 20 p.

109. Gedeon AK, Baker E, Robinson H, Partington MW, Gross B, Manca A, et al. Fragile X syndrome without CCG amplification has an FMR1 deletion. Nat Genet 1992;1:341-4.

110. Gérard B, Le Heuzey MF, Brunie G, Lewine P, Saiag MC, Cacheux V, et al. Systematic screening for fragile X syndrome in a cohort of 574 mentally retarded children. Ann Génét 1997; 40(3):139-44.

111. Giangreco CA, Steele MW, Aston CE, Cummins JH, Wenger SL. A simplified six-item checklist for screening for fragile X syndrome in the pediatric population. J Pediatr 1996;129(4):611-4.

112. Giovannucci Uzielli ML, Guarducci S, Lapi E, Cecconi A, Ricci U, Ricotti G, et al. Premature ovarian failure (POF) and fragile X premutation females : from POF to fragile X carrier identification, from fragile X carrier diagnosis to POF association data. Am J Med Genet 1999; 84(3):300-3.

113. Glover TW. FUdr induction of the X chromosome fragile site : evidence for the mechanism of folic acid and thymidine inhibition. Am J Hum Genet 1981;33:234-42.

114. Gold B, Radu D, Balanko A, Chiang C-S. Diagnosis of fragile X syndrome by Southern blot hybridization using a chemiluminescent probe: a laboratory protocol. Mol Diagn 2000;5(3):169-78.

115. Gostin LO. Genetic discrimination : the use of genetically based diagnostic and prognostic tests by employers and insurers. Am J Law Med 1991;17(1-2):109-44.

116. Grasso M, Perroni L, Colella S, Piombo G, Argusti A, Lituania M, et al. Prenatal diagnosis of 30 fetuses at risk for fragile X syndrome. Am J Med Genet 1996;64:187-90.

117. Gringras P. Choice of medical investigations for developmental delay : a questionnaire survey. Child Care Health Dev 1998;24(4):267-76.

118. Gringras P, Barnicoat A. Retesting for fragile X syndrome in cytogenetically

normal males. Dev Med Child Neurol 1998;40(1):62-4.

119. Gu Y, Lugenbeel KA, Vockley JG, Grody WW, Nelson DL. A de novo deletion in FMR1 in a patient with developmental delay. Hum Mol Genet 1994;3(9):1705-6.

120. Gustavson K-H, Blomquist HK, Holmgren G. Prevalence of the fragile-X syndrome in mentally retarded boys in a Swedish county. Am J Med Genet 1986;23:581-7.

121. Haddad LA, Mingroni-Netto RC, Vianna-Morgante AM, Pena SDJ. A PCR-based test suitable for screening for fragile X syndrome among mentally retarded males. Hum Genet 1996;97:808-12.

122. Hagerman RJ. Molecular and clinical correlations in fragile X syndrome. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 1995; 1(4):276-80.

123. Hagerman R. Medical follow-up and pharmacotherapy. In: Hagerman RJ, Cronister A (rédacteurs). Fragile X syndrome : diagnosis, treatment, and research (2e édition). Baltimore et London : The John Hopkins University Press; 1996a: 283-331.

124. Hagerman R. Physical and behavioral phenotype. In : Hagerman RJ, Cronister A (rédacteurs). Fragile X syndrome : diagnosis, treatment, and research (2e édition). Baltimore et London : The John Hopkins University Press; 1996b. p. 3-87.

125. Hagerman RJ. Fragile X syndrome : molecular and clinical insights and treatment issues. West J Med 1997a; 166(2):129-37.

126. Hagerman RJ. Fragile X : treatment of hyperactivity (lettre). Pediatrics 1997b; 99(5):753

127. Hagerman RJ. Psychopharmacological interventions in fragile X syndrome, fetal alcohol syndrome, Prader-Willi syndrome, Angelman syndrome, Smith-Magenis syndrome, and velocardiofacial syndrome. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 1999;5(4):305-13.

128. Hagerman RJ, Cronister A (rédacteurs). Fragile X syndrome: diagnosis, treatment, and research (2e édition). Baltimore et London: The John Hopkins University Press;1996. 418 p.

129. Hagerman RJ, Lampe ME. Fragile X syndrome. In : Goldstein S, Reynolds CR (rédacteurs). Handbook of neurodevelopmental and genetic disorders in children. New York : Guilford Press; 1999. p. 298-316.

130. Hagerman R, Berry R, Jackson AW III, Campbell J, Smith ACM, McGavran L. Institutional screening for the fragile X syndrome. Am J Dis Childhood 1988; 142:1216-21.

131. Hagerman RJ, Amiri K, Cronister A. Fragile X checklist. Am J Med Genet 1991;38:283-7.

132. Hagerman RJ, Hull CE, Safanda JF, Carpenter I, Staley LW, O'Conner RA, et al. High-functioning fragile X males : demonstration of an unmethylated fully expanded FMR-1 mutation associates with protein expression. Am J Med Genet 1994a;51:298-308.

133. Hagerman R, Wilson P, Staley LW, Lang KA, Fan T, Uhlhorn C, et al. Evaluation of school children at high risk for fragile X syndrome utilizing buccal cell FMR-1

testing. Am J Med Genet 1994b;51:474-81.

134. Hagerman RJ, Staley LW, O'Conner R, Lugenbeel K, McLean SD, Taylor A. Learning-disabled males with a fragile X CGG expansion in the upper premutation size range. Pediatrics 1996;97(1)122-6.

135. Hamdan H, Tynan JA, Fenwick RA, Leon JA. Automated detection of trinucleotide repeats in fragile X syndrome. Mol diagn 1997;2(4):259-69.

136. Hammond LS, Macias MM, Tarleton JC, Shashidhar Pai G. Fragile X syndrome and deletions in FMR1 : new case and review of the literature. Am J Med Genet 1997;72(4):430-4.

137. Harper PS. 'Over the counter' genetic testing : lessons from cystic fibrosis carrier screening. In : Harper PS, Clarke AJ (rédacteurs). Genetics, society and clinical practice. Oxford : BIOS Scientific Publishers;1997. p. 67-73.

138. He_imovi_ S, Bari_i_ I, Müller A, Petkovi_ I, Bari_ I, Liguti_ I, Paveli_ K. Expand long PCR for fragile X mutation detection. Clin Genet 1997;52(3):147-53.

139. He_imovi_ S, Bari_i_ I, Paveli_ K. DNA analysis of the fragile X syndrome in an at risk pediatric population in Croatia : simple clinical preselection criteria can considerably improve the cost-effectiveness of fragile X screening studies. Hum Hered 1998;48(5):256-65.

140. Heitz D, Rousseau F, Devys D, Saccone S, Abderrahim H, Le Paslier D, et al. Isolation of sequences that span the fragile X and identification of a fragile X-related CpG island. Science 1991;251:1236-9.

141. Heitz D, Devys D, Imbert G, Kretz C, Mandel JL. Inheritance of the fragile X syndrome : Size of the fragile X premutation is a major determinant of the transition to the full mutation. J Med Genet 1992;29:794-801.

142. Hilbert P, Sabine M. Variation of CGG repeats at the fragile X site : clear signal enhancement using Expand™ Long Template. Biochemica 1996;4:28.

143. Hirst MC. FMR1 triplet arrays : paying the price for perfection. J Med Genet 1995;32:761-3.

144. Hirst MC, Nakahori Y, Knight SJL, Schwartz C, Thibodeau SN, Roche A, et al. Genotype prediction in the fragile X syndrome. J Med Genet 1991;28:824-29.

145. Hirst M, Grewal P, Flannery A, Slatter R, Maher E, Barton D, et al. Two new cases of FMR1 deletion associated with mental impairment. Am J Hum Genet 1995; 56(1):67-74.

146. Hirtzlin I, Mandel JL, Lanoe JL, Fardeau-Gautier M. Analyse comparée du coût des techniques cytogénétiques et de biologie moléculaire dans le diagnostic de la maladie de l'X fragile. Rev Épidémiol Santé Publique 1995;43(3):205-14.

147. Holden JJA, Chalifoux M, Wing M, Julien-Inalsingh C, Lawson JS, Higgins JV, et al. Distribution and frequency of FMR1 CGG repeat numbers in the general population. Dev Brain Dysfunct 1995a;8:405-7.

148. Holden JJA, Chalifoux M, Wing M, Julien-Inalsingh C, Scott E, Fidler K, et al. Distribution and frequency of FMR1 CGG repeat number in institutionalized

developmentally disabled individuals. Dev Brain Dysfunct 1995b;8:302-9.

149. Holtzman NA, Watson MS (rédacteurs). Promoting safe and effective genetic testing in the United States. Final report of the Task Force on Genetic Testing. NIH-DOE Working Group on the Medical, Ethical, Legal and Social Implications of Human Genome Research;1997. 180 p.

150. Hong CJ, Song HL, Lai HC, Tsai SJ, Hsiao KJ. Methanol/acetone treatment helps the amplification of FMR1 CGG repeat fragment in dried blood spots from Guthrie cards. Lancet 1999;353(9159): 1153-4.

151. Houdayer C, Lemonnier A, Gérard M, Chauve C, Tredano M, Billette de Villemeur T, et al. Improved fluorescent PCR-based assay for sizing CGG repeats at the FRAXA locus. Clin Chem Lab Med 1999; 37(4):397-402.

152. Howard-Peebles PN, Maddalena A, Black SH, Schulman JD. Population screening for fragile-X syndrome (lettre). Lancet 1993;341(8847):770.

153. Howard-Peebles PN, Maddalena A, Spence WC, Levinson G, Fallon L, Bick DP, et al. Fragile X screening : What is the real issue ? (lettre). Am J Med Genet 1994;53(4):382.

154. Howard-Peebles PN, Maddalena A, Black SH, Levinson G, Bick DP, Schulman JD. Fragile X screening in pediatric and obstetrical patients. Dev Brain Dysfunct 1995;8:408-10.

155. INSERM. Classification internationale des handicaps : déficiences, incapacités et désavantages. Paris : PUF, 1990.

156. Jacky PB. Cytogenetics. In : Hagerman RJ, Cronister A (rédacteurs). Fragile X syndrome : diagnosis, treatment, and research (2e édition). Baltimore et London: The John Hopkins University Press;1996. p.114-64.

157. Jacky PB, Ahuja YR, Anyane-Teboa K, Breg WR, Carpenter NJ, Froster-Iskenius UG, et al. Guidelines for the preparation and analysis of the fragile X chromosome in lymphocytes. Am J Med Genet 1991; 38:400-3.

158. Jacobs PA, Bullman H, MacPherson J, Youings S, Rooney V, Watson A, Dennis NR. Population studies of the fragile X : a molecular approach. J Med Genet 1993; 30:454-9.

159. Jenkins EC, Brown WT, Duncan C, Brooks J, Ben-Yishay MG, Giordano FM, Nitowsky HM. Feasibility of fragile X chromosome prenatal diagnosis demonstrated. Lancet 1981;ii:1292.

160. Jenkins EC, Duncan CJ, Sanz MS, Genovese M, Gu H, Schwartz-Richstein C, et al. Progress toward an internal control system for fra(X) induction by FUdr in whole blood cultures. Pathobiology 1990; 58:236-40.

161. Jenkins EC, Duncan CJ, Genovese M, Sklower-Brooks SL, Rudelli RD, Brown WT. The occurrence of chromosomal abnormalities in specimens referred for fragile X analysis. In: Hagerman RG, McKenzie P (rédacteurs). 1992 International Fragile X Conference proceedings. Dillon, Colorado: Spectra Publishing Co.; 1992a:367-73.

162. Jenkins EC, Houck GE Jr, Jeziorowska A, Ding XH, Duncan CJ, Genovese M, et al. Prenatal detection of fragile X :

experience of 10 years including introduction of molecular testing. In: Hagerman RG, McKenzie P (rédacteurs). 1992 International Fragile X Conference proceedings. Dillon, Colorado: Spectra Publishing Co.; 1992b:349-55.

163. Jenkins EC, Houck GE Jr., Ding XH, Li SY, Stark-Houck SL, Salerno J, et al. An update on fragile X prenatal diagnosis : end of the cytogenetic testing era. Dev Brain Dysfunct 1995;8:293-301.

164. Jenkins EC, Wen GY, Kim KS, Zhong N, Sapienza VJ, Hong H. et al. Prenatal fragile X detection using cytoplasmic and nuclear-specific monoclonal antibodies. Am J Med Genet 1999;83(4):342-6.

165. Kähkönen M, Alitalo T, Airaksinen E, Matilainen R, Launiala R, Autio S, Leisti J. Prevalence of the fragile X syndrome in four birth cohorts of children of school age. Hum Genet 1987;77:85-7.

166. Kaplan JC, Delpech M. Biologie moléculaire et médecine (2e édition). Paris : Flammarion, 1994.

167. Kaplan G, Kung M, McClure M, Cronister A. Direct mutation analysis of 495 patients for fragile X carrier status/proband diagnosis. Am J Med Genet 1994;51:501-2.

168. Kaufmann WE, Abrams MT, Chen W, Reiss AL. Genotype, molecular pathology, and cognitive phenotype : correlations in fragile X syndrome. Am J Med Genet 1999;83(4):286-95.

169. Keenan J, Kastner T, Nathanson R, Richardson N, Hinton J, Cress DA. A statewide public and professional education program on fragile X syndrome. Ment Retard 1992;30(6):355-61.

170. Kenneson A, Cramer DW, Warren ST. Fragile X premutations are not a major cause of early menopause. Am J Hum Genet 1997;61(6):1362-9.

171. Khandjian EW, Corbin F, Woerly S, Rousseau F. The fragile X mental retardation protein is associated with ribosomes. Nat Genet 1996;12(1):91-3.

172. King BH, State MW, Shah B, Davanzo P, Dykens E. Mental retardation : a review of the past 10 years. Part I. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36(12): 1656-63.

173. Knight SJL, Flannery AV, Hirst MC, Campbell L, Christodoulou Z, Phelps SR, et al. Trinucleotide repeat amplification and hypermethylation of a CpG island in FRAXE mental retardation. Cell 1993; 74:127-34.

174. Knoppers BM. Dignité humaine et patrimoine génétique. Document d'étude, série protection de la vie. Ottawa: Commission de réforme du droit du Canada;1991.

175. Kooy RF, Willemsen R, Oostra BA. Fragile X syndrome at the turn of the century. Mol Med Today 2000;6(5):193-8.

176. Kremer EJ, Pritchard M, Lynch M, Yu S, Holman K, Baker E, et al. Mapping of DNA instability at the fragile X to a trinucleotide repeat sequence $p(CCG)_n$. Science 1991;252:1711-4.

177. Lachiewicz AM. Females with fragile X syndrome : a review of the effects of an abnormal FMR1 gene. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 1995;1(4):292-7.

Références

178. Laing S, Partington M, Robinson H, Turner G. Clinical screening score for the fragile X (Martin-Bell) syndrome. Am J Med Genet 1991;38:256-9.

179. Lamarre J. Vers une meilleure participation sociale des personnes qui présentent une déficience intellectuelle. Une étude sur l'état de l'implantation des orientations ministérielles de 1988 en matière de déficience intellectuelle. Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux, 1998. 62 p.

180. Lapham EV, Kozma C, Weiss JO. Genetic discrimination : perspectives of consumers. Science 1996;274:621-4.

181. Larsen LA, Grønskov K, Nørgaard-Pederson B, Brøndum-Nielsen K, Hasholt L, Vuust J. High-throughput analysis of Fragile X (CGG)n alleles in the normal and premutation range by PCR amplification and automated capillary electrophoresis. Hum Genet 1997;100(5-6):564-68.

182. Lauria DP, Webb MJ, McKenzie P, Hagerman R. The economic impact of the fragile X syndrome on the state of Colorado. In : Hagerman RG, McKenzie P (rédacteurs). 1992 International Fragile X Conference proceedings. Dillon, Colorado: Spectra Publishing Co.;1992:393-405.

183. Law J, Boyle J, Harris F, Harkness A, Nye C. Screening for speech and language delay : a systematic review of the literature. Health Technol Assess 1998;2(9):1-184.

184. Lazarou LP, Warburton S, Roberts CE, Lindley VH, Bartlett S, Hughes HE, et al. Fragile X syndrome carrier females with full mutations inherited from a normal transmitting male (résumé). Am J Hum Genet 1999;65(4):A474.

185. Lemmens T, Bahamin P. Genetics in life, disability and additional health insurance in Canada : a comparative legal and ethical analysis. In : Knoppers BM (rédacteur). Socio-ethical issues in human genetics. Cowansville : Les Éditions Yvon Blais, 1998:115-275.

186. Levinson G, Maddalena A, Palmer FT, Harton GL, Bick DP, Howard-Peebles PN, et al. Improved sizing of fragile X CGG repeats by nested polymerase chain reaction. Am J Med Genet 1994;51:527-34.

187. Livet MO, Moncla A, Philip N, Chabrol B, Mancini J. Approche clinique des retards mentaux d'origine génétique. Rev Neurol 1999;155(8):593-5.

188. Loesch DZ, Hay DA, Mulley J. Transmitting males and carrier females in fragile X - revisited. Am J Med Genet 1994;51:392-9.

189. Loesch DZ, Huggins R, Hoang NH. Growth in stature in fragile X families : a mixed longitudinal study. Am J Med Genet 1995;58:249-56.

190. Lubs HA. A marker X chromosome. Am J Hum Genet 1969;21:231-244.

191. Lugenbeel KA, Peier AM, Carson NL, Chudley AE, Nelson DL. Intragenic loss of function mutations demonstrate the primary role of FMR1 gene in fragile X syndrome. Nat Genet 1995;10:483-5.

192. MacPherson J, Murray A, Webb J, Jacobs P. Fragile X syndrome : of POF and premutations. J Med Genet 1998;36(2):171-2.

Références

193. Maddalena A, Hicks BD, Spence WC, Levinson G, Howard-Peebles PN. Prenatal diagnosis in known fragile X carriers. Am J Med Genet 1994;51:490-6.

194. Magnay D, Morritt J, Waterston T. Fragile X syndrome (letter to the editor). Arch Dis Childhood 1996;74:88.

195. Majnemer A, Shevell MI. Diagnostic yield of the neurologic assessment of the developmentally delayed child. J Pediatr 1995;127(2):193-9.

196. Mandel JL, Biancalana V, Bouix JC, Cossée M. Screening for the fragile X mental retardation syndrome. New Horiz Neonat Screen 1994;1041(71):261-72.

197. Mandel JL, Biancalana V, Cossée M, Devys D, Moutou C. Le syndrome du retard mental avec X fragile. Arch Pediatrie 1996;3(suppl 1):349S-50S.

198. Mannermaa A, Pulkkinen L, Kajanoja E, Ryynänen M, Saarikoski S. Deletion in the FMR1 gene in a fragile-X male. Am J Med Genet 1996;64(2):293-5.

199. Marini T, Pflueger S, Jackson A, Naber S, Karpells S, Naeem R. A five-year experience with fragile X testing : setting laboratory standards of practice and a cost-effective protocol. Diagn Mol Pathol 1997;6(3):161-6.

200. Marozzi A, Vegetti W, Manfredini E, Tibiletti MG, Testa G, Crosignani PG, et al. Association between idiopathic premature ovarian failure and fragile X premutation. Hum Reprod 2000;15(1):197-202.

201. Marteau T, Anionwu E. Evaluating carrier testing : objectives and outcomes. In : Marteau T, Richards M (rédacteurs). The troubled helix : social and psychological implications of the new human genetics. Cambridge: Cambridge University Press; 1996. 359 p.

202. Martin JP, Bell J. A pedigree of mental defect showing sex-linkage. J Neurol Psychiatry 194;6:154-7.

203. Mazurczak T, Bocian E, Milewski M, Obersztyn E, Stanczak H, Bal J, et al. Frequency of fragile X syndrome among institutionalized mentally retarded males in Poland. Am J Med Genet 1996;64:184-6.

204. Mazzocco MM. Advances in research on the fragile X syndrome. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2000;6(2):96-106.

205. Mazzocco MM, Sonna NL, Teisl JT, Pinit A, Shapiro BK, Shah N, Reiss AL. The FMR1 and FMR2 mutations are not common etiologies of academic difficulty among school-age children. J Dev Behav Pediatr 1997;18(6):392-8.

206. Mazzocco MM, Myers GF, Hamner JL, Panoscka R, Shapiro BK, Reiss AL. The prevalence of the FMR1 and FMR2 mutations among preschool children with language delay. J Pediatr 1998;132(5):795-801.

207. McConkie-Rosell A, Lachiewicz AM, Spiridigliozzi GA, Tarleton J, Schoenwald S, Phelan MC, et al. Evidence that methylation of the FMR-1 locus is responsible for variable phenotypic expression of the fragile X syndrome. Am J Hum Genet 1993;53:800-9.

208. McConkie-Rosell A, Robinson H, Wake S, Staley LW, Heller K, Cronister A. Dissemination of genetic risk information to relatives in the fragile X syndrome :

guidelines for genetic counselors. Am J Med Genet 1995;59:426-30.

209. McConkie-Rosell A, Spiridigliozzi GA, Iafolla T, Tarleton J, Lachiewicz AM. Carrier testing in the fragile X syndrome : attitudes and opinions of obligate carriers. Am J Med Genet 1997;68:62-9.

210. McConkie-Rosell A, Spiridigliozzi GA, Rounds K, Dawson DV, Sullivan JA, Burgess D, Lachiewicz AM. Parental attitudes regarding carrier testing in children at risk for fragile X syndrome. Am J Med Genet 1999;82(3):206-11.

211. Meadows KL, Sherman SL. Fragile X syndrome : examination of issues pertaining to population-based screening. Screening 1996;4:175-192.

212. Meadows KL, Pettay D, Newman J, Hersey J, Ashley AE, Sherman SL. Survey of the fragile X syndrome and the fragile X E syndrome in a special education needs population. Am J Med Genet 1996; 64:428-33.

213. Meijer H, de Graaff E, Merckx DML, Jongbloed RJE, de Die-Smulders CEM, Engelen JJM, et al. A deletion of 1.6 kb proximal to the CGG repeat of the FMR1 gene causes the clinical phenotype of the fragile X syndrome. Hum Mol Genet 1994;3(4):615-20.

214. Melis MA, Addis M, Lepiani C, Congeddu E, Cossu P, Cao A. A strategy for fragile-X carrier screening. Genet Test 1999;3(3):301-4.

215. Merenstein SA, Sobesky WE, Taylor AK, Riddle JE, Tran HX, Hagerman RJ. Molecular-clinical correlations in males with an expanded FMR1 mutation. Am J Med Genet 1996;64:388-94.

216. Meryash DL. Perception of burden among at-risk women of raising a child with fragile-X syndrome. Clin Genet 1989; 36(1):15-24.

217. Meryash DL. Characteristics of fragile X relatives with different attitudes toward terminating an affected pregnancy. Am J Ment Retard 1992;96(5):528-35.

218. Milà M, Castellví-Bel S, Sánchez A, Lázaro C, Villa M, Estivill X. Mosaicism for the fragile X syndrome full mutation and deletions within the CGG repeat of the FMR1 gene. J Med Genet 1996; 33:338-40.

219. Milà M, Sánchez A, Badenas C, Brun C, Jiménez D, Villa MP, Castellví-Bel S, Estivill X. Screening for FMR1 and FMR2 mutations in 222 individuals from spanish special schools : identification of a case of FRAXE-associated mental retardation. Hum Genet 1997;100(5-6):503-7.

220. Millan JM, Martinez F, Cadroy A, Gandia J, Casquero M, Beneyto M, et al. Screening for FMR1 mutations among the mentally retarded : prevalence of the fragile X syndrome in Spain (lettre). Clin Genet 1999;56:98-9.

221. Mingroni-Netto RC, Haddad LA, Vianna-Morgante AM. The number of CGG repeats of the FMR1 locus in premutated and fully mutated heterozygotes and their offspring : implications for the origin of mosaicism. Am J Med Genet 1996; 64:270-3.

222. Ministère de l'Éducation du Québec (MEQ). L'école québécoise – Énoncé de politique et plan d'action. L'enfance en difficulté d'adaptation et d'apprentissage. Québec : MEQ;1978.

223. Ministère de l'Éducation du Québec (MEQ). La réussite pour elles et eux aussi. Mise à jour de la politique en adaptation scolaire. Québec : MEQ, Direction de l'adaptation scolaire et des services complémentaires;1992.

224. Ministère de l'Éducation du Québec (MEQ). Une école adaptée à tous ses élèves. Prendre le virage du succès. Plan d'action en matière d'adaptation scolaire. Québec : MEQ, 1999a. 15 p.

225. Ministère de l'Éducation du Québec (MEQ). Une école adaptée à tous ses élèves. Prendre le virage du succès. Politique de l'adaptation scolaire. Québec : MEQ, 1999b. 51 p.

226. Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et Ministère de l'Éducation du Québec (MEQ). Entente entre le Ministère de la Santé et des Services Sociaux et le Ministère de l'Éducation relativement aux services destinés aux jeunes d'âge scolaire handicapés ou en difficulté d'adaptation. Québec: MSSS-MEQ, 1990.

227. Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). L'intégration des personnes présentant une déficience intellectuelle – Un impératif humain et social. Québec : MSSS;1988.

228. Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Nos convictions. Les assises du système. Québec : MSSS, 1998.

229. Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). De l'intégration à la participation sociale : une question d'équité et de solidarité. Document de consultation. Québec : MSSS, 1999. 75 p.

230. Mitchell JJ, Cupua A, Clow C, Scriver CR. Twenty-year outcome analysis of genetic screening programs for Tay-Sachs and beta-thalassemia disease carriers in high schools. Am J Hum Genet 1996; 59(4):793-8.

231. Moatti JP, Seror V, Le Galès C. L'évaluation du dépistage prénatal des anomalies chromosomiques : l'économie au secours de l'éthique. Prévenir 1992; 22:137-48.

232. Modell B, Kuliev AM, Wagner M. Les services génétiques au sein de la collectivité en Europe. Rapport sur une enquête. Copenhague : Organisation mondiale de la santé, Bureau général de l'Europe;1993.

233. Mooney G, Lange M. Ante-natal screening : what constitutes 'benefit'? Soc Sci Med 1993;37(7):873-8.

234. Morin L. L'organisation des services aux personnes autistes, à leur famille et à leurs proches : guide de planification et d'évaluation. Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux;1996. 103 p.

235. Mornet E, Simon-Bouy B. Biologie moléculaire du syndrome de l'X fragile : données récentes et applications diagnostiques. Arch Pédiatr 1996;3:814-21.

236. Morton JE, Bundey S, Webb TP, MacDonald F, Rindl PM, Bullock S. Fragile X syndrome is less common than previously estimated. J Med Genet 1997;34:1-5.

237. Mulley JC, Yu S, Loesch DZ, Hay DA, Donnelly A, Gedeon AK, et al. FRAXE and mental retardation. J Med Genet 1995;32:162-9.

238. Murray A, Youings S, Dennis N, Latsky L, Linehan P, McKechnie N, et al. Population screening at the FRAXA and FRAXE loci : molecular analyses of boys with learning difficulties and their mothers. Hum Mol Genet 1996;5:727-35.

239. Murray J, Cuckle H, Taylor G, Hewison J. Screening for fragile X syndrome : information needs for health planners. Health Technol Assess 1997;1(4):1-71.

240. Murray A, Webb J, Grimley S, Conway G, Jacobs P. Studies of FRAXA and FRAXE in women with premature ovarian failure. J Med Genet 1998;35(8):637-40.

241. Nanba E, Kohno Y, Matsuda A, Yano M, Sato C, Hashimoto K, et al. Non-radioactive DNA diagnosis for the fragile X syndrome in mentally retarded Japanese males. Brain Dev 1995;17:317-21.

242. New England Regional Genetics Group (NERGG). Policy Statement : Cost-effectiveness and cost-benefit analysis. Disponible: URL: http://www.acadia.net/nergg/cost_benefit.html, 1997.

243. Nolin SL, Snider DA, Jenkins EC, Brown WT, Krawczun M, Stetka D, et al. Fragile X screening program in New York State. Am J Med Genet 1991;38:251-5.

244. Nolin SL, Snider DA, Jenkins EC, Dobkin CS, Patchell K, Krawczun M, et al. New York State screening program for fragile X syndrome : a progress report. Am J Med Genet 1992;43:328-32.

245. Nolin SL, Glicksman A, Houck GE Jr, Brown WET, Dobkin CS. Mosaicism in fragile X affected males. Am J Med Genet 1994;51:509-12.

246. Nuffield Council on Bioethics. Mental disorders and genetics : the ethical context. London: The Nuffield Foundation;1998.

247. Nussbaum RL, Ledbetter DH. The fragile X syndrome. In : Scriver CR, Beaudet AL, et al (rédacteurs). The metabolic and molecular bases of inherited disease (7e édition). New York : McGraw-Hill;1995. p 795-810.

248. Oberlé I, Rousseau F, Heitz D, Kretz C, Devys D, Hanauer A, et al. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. Science 1991;252:1097-102.

249. O'Dwyer J, Holmes J, Mueller R, Taylor G. The prevalence of Fragile-X syndrome in an institution for people with learning disability. Psychiatr Genet 1997;7(3):115-9.

250. Office des personnes handicapées du Québec (OPHQ). À part égale – L'intégration des personnes handicapées : un défi pour tous. Québec : OPHQ;1984.

251. Office des personnes handicapées du Québec(OPHQ). La scolarisation des élèves handicapés au secondaire. Québec : OPHQ;1995. 76 p.

252. Oostra BA, Halley DJJ. Complex behavior of simple repeats : the fragile X syndrome. Pediatr Res 1995;38(5):629-37.

253. Oostra BA, Jacky PB, Brown WT, Rousseau F. Guidelines for the diagnosis of fragile X syndrome. J Med Gen 1993; 30(5):410-3.

254. Orrico A, Galli L, Dotti MT, Plewnia K, Censini S, Federico A. Mosaicism for full mutation and normal-sized allele of the

FMR1 gene : a new case. Am J Med Genet 1998;78:341-44.

255. Ouellet M. Statistiques sur les élèves handicapés et en difficulté d'adaptation ou d'apprentissage. Québec : Ministère de l'Éducation du Québec;1997. 47 p.

256. Palomaki GE. Population based prenatal screening for the fragile X syndrome. J Med Screen 1994;1:65-72.

257. Palomaki GE, Haddow JE. Is it time for population-based prenatal screening for fragile-X ? (lettre) Lancet 1993;341:373-4.

258. Parry TS. The effectiveness of early intervention : a critical review. J Paediatr Child Health 1992;28:343-6.

259. Partington MW. Female relatives in families with the fragile X syndrome. Am J Med Genet 1986;23(1-2):111-26.

260. Parvari R, Mumm S, Galil A, Manor E, Bar-David Y, Carmi R. Deletion of 8.5 Mb, including the FMR1 gene, in a male with the fragile X syndrome phenotype and overgrowth. Am J Med Genet 1999;83(4):302-7.

261. Pellissier MC, Voelckel MA, Mattei JF. Le syndrome du chromosome X fragile : connaissances actuelles. Pédiatrie 1993; 48:743-50.

262. Pergolizzi RG, Erster SH, Goonewardena P, Brown WT. Detection of full fragile X mutation. Lancet 1992;339:271-2.

263. Perreault K. Pour mieux comprendre la différence. Une étude sur les besoins des personnes ayant une déficience intellectuelle et sur ceux de leurs proches. Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux, 1997. 99 p.

264. Perroni L, Grasso M, Argusti A, Lo Nigro C, Croci GF, Zelante L, et al. Molecular and cytogenetic analysis of the fragile X syndrome in a series of 453 mentalle retarded su'jects : a study of 87 families. Am J Med Genet 1996;64:176-80.

265. Pesso R, Berkenstadt M, Cuckle H, Gak E, Peleg L, Frydman M, Barkai G. Screening for fragile X syndrome in women of reproductive age. Prenat Diagn 2000;20(8):611-4.

266. Petek E, Kroisel PM, Schuster M, Zierler H, Wagner K. Mosaicism in a fragile X male including a de novo deletion in the FMR1 gene. Am J Med Genet 1999; 84(3):229-32.

267. Pieretti M, Zhang FP, Fu YH, Warren ST, Oostra BA, Caskey CT, Nelson DL. Absence of expression of the FMR-1 gene in fragile X syndrome. Cell 1991;66(4):817-22.

268. President's Commission for the Study of the Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. Screening and counselling for genetic conditions : the ethical, social, and legal implications of genetic screening, counselling and education programs. Washington (DC): Government Printing Office;1983.

269. Quan F, Zonana J, Gunter K, Peterson KL, Magenis RE, Popovich BW. An atypical case of fragile X syndrome caused by a deletion that includes the FMR1 region. Am J Hum Genet 1995;56(5):1042-51.

270. Reiss AL, Kazazian HH Jr., Krebs CM, McAughan A, Boehm CD, Abrams MT, et al. Frequency and stability of the fragile X premutation. Hum Mol Genet 1994; 3(3):393-8.

271. Reiss AL, Abrams MT, Greenlaw R, Freund L, Denckla MB. Neurodevelopmental effects of the FMR-1 full mutation in humans. Nat Med 1995;1(2):159-67.

272. Riddle JE, Cheema A, Sobesky WE, Gardner SC, Taylor AK, Pennington BF, Hagerman RJ. Phenotypic involvement in females with the FMR1 gene mutation. Am J Ment Retard 1998;102(6):590-601.

273. Ritchie RJ, Knight SJL, Hirst MC, Grewal PK, Bobrow M, Cross, GS, DaviesKE. The cloning of FRAXF : trinucleotide repeat expansion and methylation at a third fragile site in distal Xqter. Hum Mol Genet 1994;3:2115-21.

274. Robinson H, Wake S, Wright F, Laing S, Turner G. Informed choices in fragile X syndrome and its effects on prevalence. Am J Med Genet 1996;64:198-202.

275. Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreëls F. The prevalence of mental retardation : a critical review of recent literature. Dev Med Child Neurol 1997;39:125-32.

276. Rousseau F. Recueil de textes – Cours de génétique moléculaire humaine. Québec : Université Laval;1996.

277. Rousseau F, Heitz D, Biancalana V, Blumenfeld S, Kretz C, Boué J, et al. Direct diagnosis by DNA analysis of the fragile X syndrome of mental retardation. N Engl J Med 1991a;325:1673-81.

278. Rousseau F, Heitz D, Oberlé I, Mandel JL. Selection in blood cells from female carriers of the fragile X syndrome : inverse correlation between age and proportion of active X chromosomes carrying the full mutation. J Med Genet 1991b;28:830-6.

279. Rousseau F, Heitz D, Biancalana V, Oberlé I, Mandel JL. On some technical aspects of direct DNA diagnosis of the fragile X syndrome. Am J Med Gen 1992;43:197-207.

280. Rousseau F, Heitz D, Tartelon J, MacPherson J, Malmgren H, Dahl N,et al. A multicenter study on genotype-phenotype correlations in the fragile X syndrome, using direct diagnosis with probe StB12.3: the first 2,253 cases. Am J Med Genet 1994;55:225-37.

281. Rousseau F, Rouillard P, Morel M-L, Khandjian EW, Morgan K. Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMR1 gene and implications for the population genetics of the fragile X syndrome. Am J Hum Genet 1995;57:1006-18.

282. Roy JC, Johnsen J, Breese K, Hagerman R. Fragile X syndrome : what is the impact of diagnosis on families ? Dev Brain Dysfunct 1995;8:327-35.

283. Ryynänen M, Pulkkinen L, Kirkinen P, Saarikoski S. Fragile-X syndrome in east Finland : molecular approach to genetic and prenatal diagnosis. Am J Med Genet 1994;51(4):463-5.

284. Ryynänen M, Kirkinen P, Mannermaa A, Saarikoski S. Carrier diagnosis of the fragile X syndrome - A challenge in antenatal clinics. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1236-9.

285. Ryynänen M, Heinonen S, Makkonen M, Kajanoja E, Mannermaa A, Pertti K. Feasibility and acceptance of screening for fragile X mutations in low-risk pregnancies. Eur J Hum Genet 1999;7(2):212-6.

286. Sabaratnam M, Laver S, Butler L, Pembrey M. Fragile-X syndrome in North East Essex : towards systematic screening : clinical selection. J Intellect Disabil Res 1994;38:27-35.

287. Scharfenaker S, O'Conner R, Stackhouse T, Braden M, Hickman L, Gray K. An integrated approach to intervention. In : Hagerman RJ, Cronister A (rédacteurs). Fragile X syndrome : diagnosis, treatment, and research (2e édition). Baltimore et London : , The John Hopkins University Press : 1996. p. 349-411.

288. Schmucker B, Seidel J. Mosaicism for a full mutation and a normal size allele in two fragile X males. Am J Med Genet 1999;84:221-25.

289. Schwartz CE, Dean J, Howard-Peebles PN, Bugge M, Mikkelsen M, Tommerup N, et al. Obstetrical and gynaecological complications in fragile X carriers : a multicenter study. Am J Med Genet 1994;51:400-2.

290. Sermon K, Seneca S, Vanderfaeillie A, Lissens W, Joris H, Vandervorst M, et al. Preimplantation diagnosis for fragile X syndrome based on the detection of the non-expanded paternal and maternal CGG. Prenat Diagn 1999;19(13):1223-30.

291. Shackley P, Cairns J. Evaluating the benefits of antenatal screening : An alternative approach. Health Pol 1996;36:103-15.

292. Sharpe NF. Genetic screening and testing in Canada : a model duty of care. Health Law J 1996;4:119-34.

293. Sherman SL. The high prevalence of fragile X premutation carrier females : is this frequency unique to the French Canadian population? (éditorial). Am J Hum Genet 1995;57:991-3.

294. Sherman S. Epidemiology. In : Hagerman RJ, Cronister A (rédacteurs). Fragile X syndrome : diagnosis, treatment, and research (2e édition). Baltimore et London : The John Hopkins University Press;1996. p. 165-92.

295. Sherman SL, Morton NE, Jacobs PA, Turner G. The marker (X) syndrome : a cytogenetic and genetic analysis. Ann Hum Genet 1984;48:21-37.

296. Sherman SL, Jacobs PA, Morton NE, Froster-Iskenius U, Howard-Peebles PN, Nielsen KB, et al. Further segregation analysis of the fragile X syndrome with special reference to transmitting males. Hum Genet 1985;69:289-99.

297. Sherman SL, Meadows KL, Ashley AE. Examination of factors that influence the expansion of the fragile X mutation in a sample of conceptuses from known carrier females. Am J Med Genet 1996;64:256-60.

298. Silverman PH. Commerce and genetic diagnostics. Hastings Cent Rep 1995; 25(3S):S15-S18.

299. Simonoff E. Genetic counseling in autism and pervasive developmental disorders. J Autism Dev Disord 1998;28(5):447-56.

300. Slaney SF, Wilkie AO, Hirst MC, Charlton R, McKinley M, Pointon J, et al. DNA testing for fragile X syndrome in

schools for learning difficulties. Arch Dis Childhood 1995;72:33-37.

301. Snow K, Doud LK, Hagerman R, Pergolizzi RG, Erster SH, Thibodeau SN. Analysis of a CGG sequence at the FMR-1 locus in fragile X families and in the general population. Am J Hum Genet 1993;53(6):1217-28.

302. Spence WC, Black SH, Fallon L, Maddalena A, Cummings E, Menapace-Drew G, et al. Molecular fragile X screening in normal populations. Am J Med Genet 1996;64:181-3.

303. Staley-Gane L, Flynn L, Neitzel K, Cronister A, Hagerman RJ. Expanding the role of the genetic counselor. Am J Med Genet 1996;64(2):382-7.

304. Stephenson J. A case of discrimination : a family's health insurance is cancelled after fragile X diagnosis. The National Fragile X Foundation Newsletter, 1992-93; Fall/Winter 1,3.

305. Steyaert J, Borghgraef M, Legius E, Fryns JP. Molecular-intelligence correlations in young fragile X males with a mild CGG repeat expansion in the FMR1 gene. Am J Med Genet 1996;64:274-7.

306. Storm K, Handig I, Reyniers E, Oostra BA, Kooy RF, Willems PJ. Incomplete *Eco*RI digestion may lead to false diagnosis of fragile X syndrome. Hum Genet 1998;102(1):54-6.

307. Strelnikov V, Nemtsova M, Chesnokova G, Kuleshov N, Zaletayev D. A simple multiplex FRAXA, FRAXE, and FRAXF PCR assay convenient for wide screening programs. Hum Mutat 1999;13(2):166-9.

308. Strømme P, Hagberg G. Aetiology in severe and mild mental retardation : a population-based study of Norwegian children. Dev Med Child Neurol 2000; 42(2):76-86.

309. Sutcliffe JS, Nelson DL, Zhang F, Pieretti M, Caskey CT, Saxe D, Warren ST. DNA methylation represses FMR-1 transcription in fragile X syndrome. Hum Mol Genet 1992;1(6):397-400.

310. Sutherland GR. Fragile sites on human chromosomes : demonstration of their dependance on the type of tissue culture medium. Science 1977;197:265-6.

311. Sutherland GR. Heritable fragile sites on human chromosomes. I. Factors affecting expression in lymphocytes culture. Am J Hum Genet 1979;31:125-35.

312. Sutherland GR, Baker E. The common fragile site in band q27 of the human X chromosome is not coincident with the fragile X. Clin Genet 1990;37:167-72.

313. Sutherland GR, Baker E, Fratini A. Excess thymidine induces folate sensitive fragile sites. Am J Med Genet 1985; 22:433-43.

314. Sutherland GR, Gedeon A, Kornman L, Donnelly A, Byard RW, Mulley JC et al. Prenatal diagnosis of fragile X syndrome by direct detection of the unstable DNA sequence. N Engl J Med 1991;325(24): 1720-2.

315. Tarleton J, Richie R, Schwartz C, Rao K, Aylsworth AS, Lachiewicz A. An extensive de novo deletion removing FMR1 in a patient with mental retardation and the fragile X syndrome phenotype. Hum Mol Genet 1993;2(11):1973-4.

Références

316. Tassone F, Hagerman RJ, Iklé DN, Dyer PN, Lampe M, Willemsen R, et al. FMRP expression as a potential prognostic factor in fragile X syndrome. Am J Med Genet 1999;84(3):250-61.

317. Teisl JT, Reiss AL, Mazzocco MMM. Maximizing the sensitivity of a screening questionnaire for determining fragile X at-risk status. Am J Med Genet 1999;83(4):281-5.

318. Tranebjærg L, Hilling S, Jessen J, Lind D, Hansen MS. Prevalence of fra(X) in the County of Funen in Denmark is lower than expected. Am J Med Genet 1994; 51:423-7.

319. Trottier Y, Imbert G, Poutska A, Fryns JP, Mandel JL. Male with typical fragile X phenotype is deleted for part of the FMR1 gene and for about 100kb of upstream region. Am J Med Genet 1994;51(4):454-57.

320. Turner G, Robinson H, Laing S, Purvis-Smith S. Preventive screening for the fragile X syndrome. N Engl J Med 1986;315:607-9.

321. Turner G, Robinson H, Laing S, Van den Berk M, Colley A, Goddard A,et al. Population screening for fragile X. Lancet 1992;339:1210-3.

322. Turner G, Webb T, Wake S, Robinson H. Prevalence of fragile X syndrome. Am J Med Genet 1996;64(1):196-7.

323. Turner G, Robinson H, Wake S, Laing S, Partington M. Case finding for the fragile X syndrome and its consequences. BMJ 1997;315:1223-6.

324. van den Ouweland AMW, de Vries BBA, Bakker PLG, Deelen WH, de Graaff E, van Hemel JO, et al. DNA diagnosis of the fragile X syndrome in a series of 236 mentally retarded subjects and evidence for a reversal of mutation in the FMR1 gene. Am J Med Genet 1994;51:482-5.

325. van Oost BA, Smits APT, Dreesen JCFM, van den Ouweland AMW. Validation of linkage-based DNA-diagnosis of frragile X gene carriers with the CGG repeat probe. Am J Med Genet 1992;43:320-7.

326. van Rijn MA, de Vries BBA, Tibben A, van den Ouweland AMW, Halley DJJ, Niermeijer F. DNA testing for fragile X syndrome: implications for parents and families. J Med Genet 1997;34(11):907-11.

327. Ventura KA, Fraer LM, Smith EE, Merrill AE, Treat KJ, Wang Z, et al. Transmission of a fragile X full mutation through a normal transmitting male (abstract). Am J Hum Genet 1999;65(4):A471.

328. Verheij C, Bakker CE, de Graaff E, Keulemans J, Willemsen R, Verkerk AJ, et al. Characterization and localization of the FMR-1 gene product associated with fragile X syndrome. Nature 1993;363 (6431):722-4.

329. Verkerk AJMH, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DPA, Pizzuti A, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. Cell 1991;65:905-14.

330. Verkerk AJMH, de Vries BBA, Niermeijer MF, Fu YH, Nelson DL, Warren ST, et al. Intragenic probe used for diagnostics in fragile X families. Am J Med Genet 1992;43(1-2):192-96.

Références

331. Vincent A, Heitz D, Petit C, Kretz C, Oberlé I, Mandel JL. Abnormal pattern detected in fragile X patients by pulsed-field gel electrophoresis. Nature 1991; 349(6310):624-6.

332. Vintzileos AM, Ananth CV, Fisher AJ, Smulian JC, Day-Salvatore D, Beazoglou T, Knuppel RA. Economic evaluation of prenatal carrier screening for fragile X syndrome. J Matern-Fetal Med 1999;8(4): 168-72.

333. Voullaire LE, Webb GC, Leversha M. Fragile X testing in a diagnostic cytogenetics laboratory. J Med Genet 1989;26: 439-42.

334. Wang YC, Lin ML, Lin SJ, Li YC, Li SY. Novel point mutation within intron 10 of FMR-1 gene causing fragile X syndrome. Hum Mutat 1997;10:393-9.

335. Wang Q, Green E, Bobrow M, Mathew CG. A rapid, non-radioactive screening test for fragile X mutations at the FRAXA and FRAXE loci. J Med Genet 1995;32: 170-3.

336. Warren ST, Nelson DL. Advances in molecular analysis of fragile X syndrome. JAMA 1994;271(7):536-42.

337. Watkins C, Lazzarini A, McCormack MK, Reid CS. Genetic counseling for the mildly retarded client : three case reports. In : Zellers VJ (rédacteur). Strategies in genetic counseling : tools for professional advancement (vol. 2). New York : Human Sciences Press;1989. p. 219-39.

338. Webb T, Bundey S. Prevalence of Fragile X Syndrome (lettte). J Med Genet 1991;28:358.

339. Webb TP, Bundey S, Thake A, Todd J. The frequency of the fragile X chromosome among school children in Coventry. J Med Genet 1986;23:396-9.

340. Weinhaeusel A, Skarits C, Haas OA. Methylation-sensitive PCR (MS-PCR) analysis of the fragile X (FRAXA) syndrome (résumé 1387). Am J Hum Genet 2000;67(4-Suppl2):254.

341. Wenstrom KD, Descartes M, Franklin J, Cliver SP. A five-year experience with fragile X screening of high-risk gravid women. Am J Obstet Gynecol 1999; 181(4):789-92.

342. Wertz DC. Professional perspectives : a survey of Canadian providers. In : Caulfield TA, James PA, Robertson GB (rédacteurs). Professional norms in the practice of human genetics. Health Law J 1995;3: 59-130.

343. Wertz DC, Fletcher JC. Ethics and human genetics : a cross cultural perspective. New York : Springer Verlag;1989.

344. Wildhagen MF, van Os TAM, Polder JJ, ten Kate LP, Habbema JDF. Explorative study of costs, effects and savings of screening for female fragile X premutation and full mutation carriers in the general population. Community Genet 1998;1:36-47.

345. Wildhagen MF, van Os TAM, Polder JJ, ten Kate LP, Habbema JDF. Efficacy of cascade testing for fragile X syndrome. J Med Screen 1999;6(2):70-6.

346. Willemsen R, Mohkamsing S, de Vries B, Devys D, van den Ouweland A, Mandel J-L, et al. Rapid antibody test for fragile X syndrome (short report). Lancet 1995; 345:1147-8.

347. Willemsen R, Oosterwijk JC,Los F, Galjaard H, Oostra BA. Prenatal diagnosis of fragile X syndrome (lettre). Lancet 1996;348:967-8.

348. Willemsen R, Los F, Mohkamsing S, van den Ouweland A, Deelen W, Galjaard H, Oostra B. Rapid antibody test for prenatal diagnosis of fragile X syndrome on amniotic fluid cells : a new appraisal. J Med Genet 1997a;34:250-1.

349. Willemsen R, Smits A, Mohkamsing S, van Beerendonk H, de Haan A, de Vries B, et al. Rapid antibody test for diagnosing fragile X syndrome : a validation of the technique. Hum Genet 1997b; 99(3): 308-11.

350. Willemsen R, Anar B, De Diego Otero Y, de Vries BBA, Hilhorst-Hofstee Y, Smits A, et al. Noninvasive test for fragile X syndrome, using hair root analysis. Am J Hum Genet 1999;65:98-103.

351. Wilson PG, Mazzocco MMM. Awareness and knowledge of Fragile X syndrome among special educators. Ment Retard 1993;31(4):221-7.

352. Wilson P, Stackhouse T, O'Conner R, Scharfenaker S, Hagerman RJ. Issues and strategies for educating children with fragile X syndrome : a monograph. Dillon, Colorado: Spectra Publishing Co.;1994. 98 p.

353. Wingrove KJ, Norris J, Lindsey Barton P, Hagerman R. Experiences and attitudes concerning genetic testing and insurance in a Colorado population survey of families diagnosed with fragile X syndrome. Am J Med Genet 1996;64:378-81.

354. Wöhrle D, Kotzot D, Hirst MC, Manca A, Korn B, Schmidt A, et al. A microdeletion of less than 250 kb, including the proximal part of the FMR-1 gene and the fragile-X site, in a male with the clinical phenotype of the fragile-X syndrome. Am J Hum Genet 1992;51:299-306.

355. Working Party of the Clinical Genetics Society. The genetic testing of children. J Med Genet 1994;31:785-97.

356. World Health Organization. Proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic services : report of a WHO meeting on ethical issues in medical genetics, Genève, 15-16 décembre 1997. Disponible : URL : http://www.who.int/ncd/hgn/hgnethic.htm; 1998.

357. Wright-Talamante C, Cheesma A, Riddle JE, Luckey DW, Taylor AK, Hagerman RJ. A controlled study of longitudinal IQ changes in females and males with fragile X syndrome. Am J Med Genet 1996;64: 350-5.

358. Youings S, Murray A, Dennis N, Ennis S, Lewis C, McKechnie N, et al. FRAXA and FRAXE: the results of a five year survey. J Med Genet 2000;37(6):415-21.

359. Yu S, Pritchard M, Kremer E, Lynch M, Nancarrow J, Baker E, et al. Fragile X genotype characterized by an unstable region of DNA. Science 1991;252:1179-81.

360. Yu S, Mulley J, Loesch D, Turner G, Donnelly A, Gedeon A, et al. Fragile-X syndrome : unique genetics of the heritable unstable element. Am J Hum Genet 1992;50:968-80.

361. Zhong N, Ju W, Pietrofesa J, Wang D, Dobkin C, Brown WT. Fragile X 'gray zone' alleles : AGG patterns, expansion risks, and associated haplotypes. Am J Med Genet 1996;64:261-5.